

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Nutrition et cancer

Rapport d'expertise collective

Mai 2011

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Nutrition et cancer

Légitimité de recommandations
nutritionnelles dans le cadre
de la prévention des cancers

Rapport d'expertise collective

Mai 2011

Édition scientifique

Nutrition et cancer

Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers

RAPPORT
d'expertise collective

du groupe de travail « Nutrition et cancer »

Mai 2011

Composition du groupe de travail

- **Experts**

Monsieur le Docteur Pierre-Henri DUEE

Madame le Docteur Mariette GERBER

Madame le Docteur Paule LATINO-MARTEL, Présidente du groupe de travail

Monsieur le Professeur Norbert LATRUFFE¹

Madame le Docteur Nathalie PECOLLO

- **Scientifiques de l'Unité d'Evaluation des Risques liés à la Nutrition (UERN)
Direction de l'Evaluation des Risques (DER) – Anses**

Madame Isabelle BERTA-VANRULLEN (2007/2008)

Madame le Docteur Esther KALONJI

Madame le Professeur Irène MARGARITIS, Directrice de la coordination

Madame Perrine NADAUD (2008-2010)

Madame le Docteur Landy RAZANAMAHEFA (2006/2007)

Relecture et validation

Le rapport a bénéficié de la relecture approfondie du Professeur Jean-Marie BARD, du Professeur Ambroise MARTIN et du Professeur Marie-Paule VASSON.

Il a également été soumis à la relecture des membres du réseau NACRe et a bénéficié des remarques du Docteur Patrick BACHMANN, du Docteur Dominique BERNARD-GALLON, du Professeur Denis CORPET, du Professeur Serge HERCBERG, du Docteur Sylvie RABOT, du Docteur Edmond ROCK et du Docteur Stéphane SCHNEIDER.

Le rapport finalisé par le groupe de travail a été validé par le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 21 juin 2010.

Appui documentaire

Le groupe de travail remercie :

Mademoiselle Emilie BARRANDON – INRA, réseau NACRe

Mademoiselle Aurélie DUMOND – INRA, réseau NACRe

Madame Christine DRUESNE – Anses

¹ Cet expert ne s'est pas prononcé sur le § 4.1 et points reliés (figure 2 et § 5.1.2), en raison d'un conflit d'intérêt.

Sommaire

Liste des figures, tableaux et annexes	5
Liste des sigles et abréviations.....	6
Synthèse et recommandations.....	8
Introduction.....	12
1. Éléments entrant en jeu dans la relation nutrition et cancer	14
1.1. CANCERS ET CANCEROGENESE.....	14
1.1.1. Les cancers sont des maladies multifactorielles	14
1.1.2. Concept de cancérogenèse multi-étapes et mécanismes associés.....	14
1.2. FACTEURS NUTRITIONNELS	18
1.2.1. Composants alimentaires	18
1.2.2. Biodisponibilité, métabolisme des micronutriments et microconstituants.....	19
1.2.3. Composants issus de la transformation culinaire des aliments.....	20
1.2.4. Interaction du microbiote colique avec les aliments	20
1.2.5. Evolution de l'offre et du comportement alimentaire	21
2. Etudes et méthodes pour qualifier la relation nutrition et cancer.....	22
2.1. RELATION NUTRITION ET CANCER CHEZ L'HOMME.....	22
2.1.1. Mesure de l'exposition : estimation des consommations alimentaires.....	22
2.1.2. Epidémiologie d'observation.....	22
2.1.3. Etudes d'intervention	23
2.1.4. Méta-analyses.....	23
2.2. MECANISMES	24
2.2.1. Modèles cellulaires	24
2.2.2. Modèles animaux.....	24
2.3. QUALIFICATION DU RISQUE : NOTIONS DE CAUSALITE ET DE NIVEAU DE PREUVE	25
3. Complexité de l'intervention des facteurs nutritionnels sur des fonctions biologiques impliquées dans la cancérogenèse	27
3.1. ILLUSTRATION D'EFFETS SUR PLUSIEURS FONCTIONS BIOLOGIQUES.....	27
3.1.1. Facteurs nutritionnels et lésions génétiques ou modifications épigénétiques.....	29
3.1.2. Facteurs nutritionnels et multiplication ou mort cellulaire	32
3.1.3. Facteurs nutritionnels et devenir tumoral	35
3.2. ILLUSTRATION DE LA COMPLEXITE DE L'INTERACTION ENTRE FACTEURS NUTRITIONNELS ET CANCER	36
3.2.1. Cas de la restriction calorique	37
3.2.2. Cas des folates et de l'acide folique	37
3.2.3. Cas des antioxydants	38
3.2.4. Cas de la vitamine D.....	39
4. Facteurs avérés, recommandations actuelles, pertinence	41
4.1. Boissons alcoolisées et cancers.....	43
4.2. Surpoids, obésité et cancers	43
4.3. Viandes rouges, charcuteries et cancers	44
4.4. Sel, aliments salés et cancers	45
4.5. Compléments alimentaires à base de β -carotène et cancers.....	45
4.6. Activité physique et cancers	46
4.7. Fruits et légumes et cancers.....	46
4.8. Allaitement et cancers	47
5. Légitimité de la prévention nutritionnelle des cancers dans une politique globale de santé publique.....	49
5.1. ARGUMENTS POUR LA PREVENTION NUTRITIONNELLE DES CANCERS.....	49

5.1.1.	Niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancer.....	49
5.1.2.	Etablissement de recommandations prioritaires pour la population française	49
5.1.3.	Estimation de l'impact des facteurs nutritionnels.....	50
5.1.4.	Efficacité des programmes de prévention nutritionnelle.....	50
5.2.	ARGUMENTS POUR UNE APPROCHE GLOBALE DE SANTE PUBLIQUE BASEE SUR L'ALIMENTATION DE LA POPULATION GENERALE	51
5.3.	INTEGRATION DE LA PREVENTION NUTRITIONNELLE DES CANCERS DANS UNE POLITIQUE GLOBALE DE SANTE PUBLIQUE	51
5.4.	CONDITIONS D'EFFICACITE	52
6.	Conclusions et recommandations	54
6.1.	COMPLEXITE DES INTERACTIONS ENTRE FACTEURS NUTRITIONNELS ET CANCER	54
6.2.	LEGITIMITE DE LA PREVENTION NUTRITIONNELLE DES CANCERS	54
6.3.	RECOMMANDATIONS PRIORITAIRES	55
6.4.	AUTRES RECOMMANDATIONS	56
6.4.1.	Pour la prévention.....	56
6.4.2.	Pour la recherche	56
	Références	57
	Annexes.....	66
	Glossaire	72

Liste des figures, tableaux et annexes

Figure 1 : Schéma des étapes de la cancérogenèse	15
Figure 2 : Principales voies impliquées dans le métabolisme hépatique de l'éthanol	29
Figure 3 : Mode d'action des antioxydants	30
Tableau 1: Principaux microconstituants des aliments d'origine végétale	19
Tableau 2 : Exemples d'effets potentiels de facteurs nutritionnels sur différentes cibles impliquées dans la cancérogenèse, observés sur des modèles cellulaires ou animaux.	28
Tableau 3 : Relations probables et convaincantes entre facteurs nutritionnels et risque de cancer, extraites du rapport du WCRF/AICR (2007).....	42
Annexe 1 : Contaminants et additifs alimentaires : aspects réglementaires.....	66
Annexe 2 : Cancérogénicité pour l'Homme de facteurs consommés régulièrement ou de facteurs pouvant contaminer les aliments, évalués par le Centre International de Recherche sur le Cancer dans le cadre d'une exposition alimentaire	67
Annexe 3 : Schémas du cycle cellulaire et de la mort cellulaire par apoptose	68
Annexe 4 : Effets des facteurs nutritionnels sur l'expression de gènes.....	70
Annexe 5 : Cibles moléculaires des facteurs alimentaires d'origine végétale ayant des effets protecteurs (d'après Aggarwal et Shishodia, 2006)	71

Liste des sigles et abréviations

AACR	American Association for Cancer Research
AAH	Amines aromatiques hétérocycliques
ADH	Alcool déshydrogénase
ADN	Acide désoxyribonucléique
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGPI	Acide gras poly-insaturé
AICR	American Institute for Cancer Research
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
ATBC	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (essai d'intervention)
CARET	Carotene And Retinol Efficacy Trial (essai d'intervention)
CE	Communauté Européenne
CEE	Communauté Economique Européenne
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CpG	Cytosine-phospho-guanine
E3N	Enquête épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (étude de cohorte)
COMA	Committee On Medical Aspects of food and nutrition policy
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
DGS	Direction Générale de la Santé
EGCG	Epigallocatechine gallate
EGF	Epidermal growth factor
EPA	Acide eicosapentaénoïque
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
FGF	Fibroblast growth factor
HAP	Hydrocarbure aromatique polycyclique
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGF	Insulin-like growth factor
IκB	Inhibitor of NF- κ B
IκK	I κ B kinase
IL-8	Interleukine-8
IMC	Indice de masse corporelle
INCA	Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires
INCa	Institut National du Cancer
iNOS	Inductible nitric oxide synthase
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique

INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IQ	Amino-méthylimidazo-quinoline
MMP	Matrix metalloproteinase
MTHFR	Méthylènetétrahydrofolate réductase
NACRe	National Alimentation Cancer Recherche (réseau)
NAT	N-acétyl transférase
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
PNNS	Programme National Nutrition Santé
REα	Récepteur estrogénique alpha
REβ	Récepteur estrogénique bêta
SHBG	Sex hormone-binding globulin
SU.VI.MAX	Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (essai d'intervention)
TGFα	Transforming growth factor alpha
THF	Tétrahydrofolate
TNF	Tumor necrosis factor
USEN	Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle
VADS	Voies aérodigestives supérieures
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO/OMS	World Health Organization/Organisation Mondiale de la Santé

Synthèse et recommandations

1. Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est autosaisie le 27 mars 2007 afin d'examiner la complexité des relations « nutrition et cancer » puis d'analyser la légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers.

2. Contexte

Le cancer est un problème majeur de santé publique avec une augmentation régulière du nombre de nouveaux cas chaque année. Il est estimé qu'en France, pour l'année 2010, le nombre de nouveaux cas de cancers s'élèvera à 358 000 (Hospices civils de Lyon/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2010). Les conséquences humaines et économiques de cette maladie sont importantes et justifient le développement de stratégies de prévention.

A ce jour, l'Afssa et d'autres agences sanitaires ont publié plusieurs produits d'expertise abordant l'effet de facteurs nutritionnels sur le cancer². Cependant, depuis une dizaine d'années, des messages provenant de sources diverses, évoquant des risques ou des bénéfices, se multiplient et souvent se contredisent. Ainsi, dès 2007, il est apparu nécessaire d'examiner, dans leur globalité, les relations entre facteurs nutritionnels et cancer, d'analyser la légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers et d'identifier les objectifs prioritaires pour la population française.

3. Méthode d'expertise

L'expertise collective a été réalisée par le groupe de travail « nutrition et cancer » puis examinée par le Comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine » qui a adopté le rapport et l'avis du groupe de travail le 21 juin 2010.

Ce groupe de travail a eu pour objectif :

- de montrer, à travers des exemples, la complexité de l'intervention des facteurs nutritionnels sur des fonctions biologiques impliquées dans la cancérogenèse ;
- d'examiner les niveaux de preuve établis entre facteurs nutritionnels et risque de cancer ;
- d'analyser la légitimité, pour la population française, des recommandations nutritionnelles actuelles à visée de santé publique pour la prévention des cancers.

L'expertise a porté d'une part sur la prévention primaire à l'exclusion des recommandations nutritionnelles survenant pendant ou après le diagnostic d'un cancer, d'autre part sur les facteurs nutritionnels à l'exception des contaminants et des additifs alimentaires. Elle s'est basée sur de nombreuses publications, notamment le rapport publié en 2007 par le WCRF et l'AICR (WCRF/AICR, 2007), actualisé par des données plus récentes.

4. Facteurs nutritionnels et cancer

4.1 Complexité des interactions entre facteurs nutritionnels et cancer

Le cancer est une maladie multifactorielle faisant intervenir des déterminants individuels (patrimoine génétique, statut hormonal, etc.), comportementaux (tabac, nutrition, etc.) et environnementaux (rayonnement solaire, expositions professionnelles, etc.).

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

Des études réalisées le plus souvent sur des modèles cellulaires ou chez l'animal mettent en évidence le rôle des facteurs nutritionnels sur différents mécanismes impliqués dans la cancérogenèse. Ces travaux montrent qu'un même facteur peut agir sur plusieurs mécanismes, avoir des effets directs ou indirects, et dans certains cas exercer des effets ambivalents. De même, plusieurs facteurs peuvent agir en synergie ou en antagonisme.

² Afssa-NACRe, 2003 ; Afssa, 2003 ; Afssa, 2005a ; Afssa, 2005b ; Afssa-Afssaps, 2005 ; Afssa, 2006 ; INCa/NACRe, 2007 ; NACRe/INCa/DGS, 2009

Les résultats obtenus *in vitro* ou observés chez l'animal ne sont pas directement extrapolables à l'Homme. C'est particulièrement le cas pour les composés dont la biodisponibilité est faible ou inconnue chez l'Homme.

Par ailleurs, certains facteurs nutritionnels peuvent interagir avec des facteurs propres à l'individu (liés aux polymorphismes génétiques, au microbiote colique ou au statut ménopausique) ou avec d'autres facteurs cancérigènes (tabac).

Enfin, l'évolution des habitudes alimentaires d'une population et la variabilité interindividuelle des comportements alimentaires augmentent la difficulté d'établir une relation causale entre alimentation et santé, en particulier en ce qui concerne les risques de cancers.

4.2 Méthodologie d'établissement des niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et cancer

La complexité des relations entre facteurs nutritionnels et cancer impose une méthodologie adaptée pour en définir le niveau de preuve. Différents types d'études sont nécessaires (études épidémiologiques d'observation ou d'intervention, études sur animaux ou sur cellules) et il n'est pas possible de tirer de conclusion à partir d'une observation isolée provenant d'une seule étude, qu'elle qu'en soit la méthodologie. De plus, dans le cas d'une alimentation complexe ou de facteurs délétères, il n'est pas possible de mettre en œuvre des études d'intervention randomisées et contrôlées.

Ainsi, les liens de causalité sont établis par l'examen de l'ensemble des données épidémiologiques et mécanistiques disponibles. L'expertise collective internationale réalisée par le World Cancer Research Fund International (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) en 2007 a permis de qualifier de « convaincante », « probable », « limitée mais évocatrice », « peu probable » la relation entre facteurs nutritionnels et risque de cancer, en prenant en compte la diversité des populations et de leurs expositions aux facteurs nutritionnels (WCRF/AICR, 2007). Toutefois, pour de nombreux facteurs nutritionnels, par manque de données suffisantes, il n'est pas possible de caractériser le niveau de preuve (WCRF/AICR, 2007 ; IARC, 2008).

4.3 Huit facteurs nutritionnels à prendre en compte pour la prévention des cancers.

Sur la base de l'expertise collective des données d'exposition les plus récentes et des données publiées en 2007 par le WCRF et l'AICR (WCRF/AICR, 2007), l'Anses estime que les huit facteurs identifiés par l'Institut National du Cancer (INCa) comme présentant des niveaux de preuve convaincants ou probables de relation avec le cancer, sont toujours les plus pertinents à l'égard de la mise en place d'une prévention dans la population française, notamment en termes d'exposition et d'incidence de certains cancers.

Les facteurs de risque augmentant le risque de cancer et évitables sont :

- les boissons alcoolisées : le niveau de preuve est convaincant pour plusieurs cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum chez l'homme, sein), dont certains sont fréquents (côlon-rectum, sein) et probable pour le cancer du foie et celui du côlon-rectum (chez la femme); l'effet est marqué pour les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage ; l'exposition de la population est élevée ;
- le surpoids et l'obésité : le niveau de preuve est convaincant pour plusieurs cancers (œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein après la ménopause) dont certains sont fréquents (côlon-rectum et sein) ; l'effet est modéré pour ces cancers et l'exposition de la population est élevée ;
- les viandes rouges et charcuteries : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer colorectal, cancer fréquent ; l'effet est modéré pour ce cancer et l'exposition est élevée dans une partie de la population ;
- le sel et les aliments salés : le niveau de preuve est jugé probable pour le cancer de l'estomac et l'exposition est élevée dans une partie de la population ;
- les compléments alimentaires à base de bêta-carotène : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du poumon chez les fumeurs, cancer fréquent, et l'exposition est non négligeable.

Les facteurs pouvant contribuer à la diminution du risque de cancer sont :

- l'activité physique : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du côlon, cancer fréquent ; l'effet est modéré pour ce cancer ; le niveau d'activité physique de la population est insuffisant et ce facteur a des effets indirects via le surpoids et l'obésité ;
- la consommation de fruits et légumes : le niveau de preuve est jugé probable pour plusieurs cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac, poumon) ; la consommation de la population est insuffisante et ce facteur a des effets indirects via le surpoids et l'obésité ;
- l'allaitement : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du sein, cancer fréquent.

Actuellement, on estime à environ 1/3 la proportion des cancers les plus communs qui pourraient être évités grâce à la prévention nutritionnelle (y compris la restriction de l'alcool) dans les pays industrialisés, dont la France (WCRF/AICR, 2009).

L'expérience finlandaise montre la faisabilité et l'efficacité de programmes de prévention ciblant certains facteurs de risque menés à l'échelle de populations (Puska, 2008). Cette efficacité est notamment liée à une évolution de l'offre alimentaire en Finlande, concernant par exemple l'accès aux produits végétaux.

5. Recommandations

5.1 Recommandations nutritionnelles

L'approche portfolio qui associe l'analyse de données issues de différentes méthodologies et complémentaires (in vitro, in vivo, chez l'animal, cliniques, épidémiologiques, méta-analyses) montre qu'il n'existe pas d'aliment ou de nutriment qui puisse être directement incriminé de façon isolée dans la survenue d'un cancer. La prévention nutritionnelle des cancers s'appuie ainsi sur des recommandations de comportement et ne cible pas la consommation ou l'éviction d'un aliment en particulier.

L'analyse de la pertinence des facteurs nutritionnels en termes de prévention des cancers dans la population française permet d'identifier un socle de recommandations prioritaires qui s'intègrent dans la politique globale de santé publique telle qu'énoncée dans le Programme National Nutrition Santé (PNNS).

Il s'agit de :

- réduire la consommation des boissons alcoolisées ;
- promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée ;
- promouvoir la pratique d'activité physique.

La recommandation « promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée » englobe plusieurs recommandations importantes en termes de prévention des cancers et également de nature à prévenir certaines pathologies associées à la nutrition. Il s'agit plus particulièrement des recommandations visant à consommer au moins 400 g de fruits et légumes par jour, à diversifier les sources de protéines en alternant les viandes rouges avec des viandes blanches, des œufs ou du poisson et en limitant la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine, à limiter la consommation de sel et enfin à éviter la supplémentation en vitamines, minéraux ou micronutriments qui ne permet pas de tirer profit des synergies possibles entre les différents composants des aliments (fruits et légumes en particulier qui apportent aussi des fibres) et peut conduire à des apports excessifs.

5.2 Enjeux des politiques de prévention nutritionnelle

L'évolution récente des comportements alimentaires suggère un effet positif mais encore insuffisant des politiques de prévention nutritionnelle. Bien que la relation causale entre l'évolution de ces comportements et la mise en place des actions du PNNS soit difficile à établir, ces évolutions concomitantes sont en faveur de la poursuite des efforts menés dans le cadre des programmes de prévention nutritionnelle.

La prévention nutritionnelle des cancers nécessite une appropriation précoce par l'ensemble de la population des grands objectifs des programmes de santé liés à la nutrition. L'adaptation de ces objectifs pour des populations spécifiques, comme le prévoit le PNNS 3, devrait renforcer l'efficacité de la prévention nutritionnelle des cancers.

La prévention nutritionnelle des cancers impose par ailleurs une mobilisation de tous les acteurs concernés (professionnels de la santé et de l'éducation à la santé, associations de consommateurs,

professionnels de l'agroalimentaire, etc.), ainsi qu'une sensibilisation optimale de la population française par des messages audibles pour tous, en particulier les plus jeunes et les plus défavorisés. Il s'agit en particulier de relayer ces objectifs prioritaires de façon cohérente par les canaux multiples de diffusion.

Il s'agit également d'éviter de mettre en exergue des observations issues de travaux isolés qui donnent lieu à des affirmations ou recommandations basées sur des interprétations abusives voire erronées.

Plus particulièrement, les messages à large diffusion visant à cibler la consommation ou l'éviction d'un aliment ou d'un nutriment sont de nature à induire le consommateur en erreur.

Les actions menées dans le cadre de la prévention nutritionnelle seraient de nature à réduire l'incidence des cancers et plus globalement celle des pathologies associées à des déséquilibres nutritionnels.

5.3 Recommandations pour la recherche

Les connaissances actuelles et les manques justifient de poursuivre les recherches. La plupart des données actuellement disponibles dans le champ de la prévention nutritionnelle des cancers sont souvent extrêmement pointues et s'attachent à décrire le rôle de composés très spécifiques ou de mécanismes d'action très ciblés. La multiplication de telles données risque d'occulter la vision plus globale et multidisciplinaire des liens entre nutrition et cancers, nécessaire à l'établissement des objectifs de santé publique.

De nouvelles connaissances pourraient conduire à renforcer, modifier ou adapter les orientations actuelles de la recherche et consolider ou adapter les recommandations actuellement émises.

Plusieurs pistes de recherche sont proposées ci-après :

- mettre en œuvre des études épidémiologiques complémentaires (études de cohorte) dans le cas des relations dont le niveau de preuve est qualifié de « probable » ;
- étudier l'impact d'alimentations complexes et les interactions (synergies, antagonismes) entre aliments ou constituants, en tenant compte de la dose et de la forme d'apport ;
- développer des marqueurs d'exposition et des marqueurs d'effet des facteurs nutritionnels pertinents chez l'Homme ;
- analyser comment des expositions précoces aux facteurs nutritionnels, y compris pendant la vie intra-utérine, modifient le risque de cancer chez l'enfant et l'adulte ;
- identifier les polymorphismes génétiques qui influencent la réponse des individus aux facteurs nutritionnels, à l'activité physique, en termes de réduction ou d'accroissement du risque de cancer, et connaître leur prévalence dans la population ;
- étudier l'interaction entre les facteurs nutritionnels et le microbiote colique, et leur impact sur le risque de cancer ;
- étudier et évaluer l'impact des méthodes domestiques et industrielles de préparation, cuisson, et conservation des aliments sur le risque de cancer ;
- mettre en œuvre des analyses bénéfice-risque pour les aliments qui contiennent potentiellement à la fois des composants bénéfiques et des composants délétères ;
- disposer de marqueurs biologiques pertinents chez l'Homme.

A plus long terme, il sera nécessaire d'évaluer le rôle des facteurs nutritionnels en lien avec les autres facteurs environnementaux dans l'apparition des cancers.

Introduction

Enjeux de santé publique

En France, le cancer touche un homme sur deux et une femme sur trois au cours de leur vie (Hill, 2004). L'incidence³ des cancers a presque doublé entre 1980 et 2005 (augmentation de 93 % chez l'homme et 84 % chez la femme). Cette augmentation est liée à l'accroissement de la population et à son vieillissement (la fréquence des cancers augmentant avec l'âge), à l'amélioration du dépistage et du diagnostic, ainsi qu'à l'augmentation de l'exposition à des facteurs de risque (Remontet *et al.*, 2003 ; Launoy, 2009).⁴

Il est estimé qu'en France pour l'année 2010 le nombre de nouveaux cas de cancers s'élèvera à 358 000 : 203 000 chez les hommes et 155 000 chez les femmes (Hospices civils de Lyon/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2010). Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme avec 72 000 cas attendus. Le cancer du sein (53 000 cas) est le plus fréquent chez la femme. Ils sont suivis, chez l'homme et la femme, par le cancer du côlon-rectum (40 000 cas) et le cancer du poumon (37 000 cas).

Le cancer est une maladie multifactorielle* impliquant des facteurs individuels, comportementaux et environnementaux qui peuvent concourir à son déclenchement. C'est aussi une maladie multiphasique. Les données des premiers registres d'incidence des cancers dans les populations de plusieurs continents (Doll *et al.*, 1966) indiquent que dans les années 1960 les cancers du côlon et du sein étaient 5 à 10 fois plus fréquents aux Etats-Unis et en Europe occidentale qu'au Japon et dans le Sud-Est asiatique. En revanche, le cancer de l'estomac était 15 fois moins fréquent aux Etats-Unis qu'au Japon ou en Chine. Ces différences ne pouvant pas être expliquées par les seuls facteurs cancérigènes connus ou suspectés à l'époque (tabac, alcool, radiations, cancérigènes chimiques et physiques), l'hypothèse du rôle d'autres facteurs liés au mode de vie et en particulier à l'alimentation a été émise (Doll, 1967).

Le cancer représente donc en France un problème majeur de santé publique par l'augmentation du nombre de nouveaux cas chaque année, par la gravité de la maladie et par la lourdeur des traitements. Le retentissement humain et économique de cette maladie est particulièrement important et justifie le développement de stratégies de prévention. Ce n'est que depuis les années 1990 qu'il a été proposé de renforcer les approches préventives en complément des approches curatives. Au cours des dix dernières années, une évolution sociale et politique dans ce domaine a eu lieu, à savoir : une demande croissante des consommateurs pour une information nutritionnelle, une prise en compte par les pouvoirs publics de l'importance de la nutrition pour la préservation de la santé (Programme National Nutrition Santé : PNNS 1 en 2001, puis PNNS 2 en 2006) et le lancement par le Gouvernement d'un plan de lutte contre le cancer en 2002.

Evidence de la relation nutrition et cancer

Le terme « nutrition » recouvre l'alimentation (tous les facteurs alimentaires dont l'alcool), le statut nutritionnel (par exemple le surpoids), ainsi que l'activité physique. Cette définition est celle qui a été retenue pour l'ensemble du rapport.

Depuis le début des années 1970, de nombreuses études de recherche fondamentale, clinique et épidémiologique ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque ou de protection dans le développement des cancers. L'expertise collective de ces travaux a permis de mettre en évidence des relations entre nutrition et cancer avec des degrés de certitude variables (cf. chapitre 2) et a fait l'objet de plusieurs rapports d'expertise ou d'ouvrages de référence dans le domaine entre 1996 et 2002 (Riboli *et al.*, 1996 ; WCRF/AICR, 1997 ; COMA, 1998 ; WCRF/NACRe, 2002).

³ Dans la suite du rapport, les termes marqués d'un astérisque, lors de leur première utilisation, sont définis dans le glossaire.

⁴ Depuis 2004, le cancer est la 1^{ère} cause de décès en France. Dans le cadre de la prévention, il convient de se baser sur les données d'incidence et non sur les données de mortalité qui elles dépendent de la prise en charge thérapeutique.

En novembre 2007, a été publié le second rapport du World Cancer Research Fund et de l'American Institute for Cancer Research « Alimentation, nutrition, activité physique et prévention du cancer : une perspective mondiale » (WCRF/AICR, 2007). Ce document de référence fait le point des connaissances sur les relations entre la nutrition et les cancers. A partir des relations jugées convaincantes ou probables, dix recommandations pour les individus ont été émises, auxquelles sont associés des objectifs de santé publique définis pour des populations. Ces recommandations concernent la corpulence, l'activité physique, les aliments favorisant la prise de poids, les aliments d'origine végétale, les aliments d'origine animale, les boissons alcoolisées, la conservation-transformation-préparation des aliments, les compléments alimentaires, l'allaitement et l'alimentation des personnes ayant eu un cancer.

Les principales conclusions et recommandations présentant un enjeu de santé publique en France sont présentées et discutées dans le chapitre 4 de ce rapport.

Objectifs et cadre du rapport

A ce jour, l'Afssa a publié plusieurs produits d'expertise abordant l'effet de certains facteurs nutritionnels sur le cancer (Afssa, 2003a ; Afssa-NACRe, 2003 ; Afssa, 2005a ; Afssa, 2005b ; Afssa-Afssaps, 2005 ; Afssa, 2006). Il est apparu nécessaire d'examiner la complexité des relations « nutrition et cancer » puis d'analyser la légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers.

Un groupe de travail a été créé sur auto-saisine. Ce groupe de travail a eu pour objectif :

- de montrer, à travers des exemples, la complexité de l'intervention des facteurs nutritionnels sur des fonctions biologiques impliquées dans la cancérogenèse* ;
- d'examiner les niveaux de preuve établis entre facteurs nutritionnels et risque de cancer ;
- d'analyser la légitimité, pour la population française, des recommandations nutritionnelles actuelles à visée de santé publique pour la prévention des cancers.

L'expertise n'a visé que la prévention* primaire.⁵ Elle a porté sur les facteurs nutritionnels à l'exception des contaminants et des additifs alimentaires (cf. annexe 1).

⁵ Cas des personnes ayant déclaré un cancer : les recommandations élaborées dans le but d'une prévention primaire des cancers ne peuvent être appliquées telles quelles, après que le cancer est déclaré. Dans ce cas, si les facteurs nutritionnels gardent leur importance dans l'évolution de la maladie et le risque de récurrences et de seconds cancers, les recommandations nutritionnelles doivent se situer dans le cadre de la prise en charge thérapeutique. Ces aspects sortent du cadre de ce rapport. Il est important de préciser que la maladie s'accompagne, au début ou au cours de la thérapie, selon les cas, de dénutrition (Elliott *et al.*, 2006) ou à l'inverse d'une prise de poids (Bachmann *et al.*, 2009) qui nécessitent une prise en charge nutritionnelle spécifique.

1. Eléments entrant en jeu dans la relation nutrition et cancer

Avant d'examiner la nature de l'interaction entre les facteurs nutritionnels et les cancers, leurs principales caractéristiques - dont il y aura lieu de tenir compte - sont rappelées ci après.

1.1. Cancers et cancérogenèse

Le cancer n'est pas une maladie unique, il existe de nombreux types de cancers touchant pratiquement tous les organes et tissus. Les cancers présentent d'une part des caractéristiques communes liées aux mécanismes fondamentaux intervenant dans la cancérogenèse, et d'autre part des caractéristiques spécifiques liées aux propriétés de l'organe ou du tissu, ou aux facteurs de risque associés (cancers hormono-dépendants).

1.1.1. Les cancers sont des maladies multifactorielles

Les cancers sont des maladies complexes dont la genèse se déroule généralement sur plusieurs années, voire décennies. La probabilité d'apparition d'un cancer augmente avec l'âge.

On considère actuellement que la plupart des cancers résulte de l'interaction gènes-environnement⁶, qu'il s'agisse de cancers sporadiques* ou à composante héréditaire (Bonaïti-Pellié, 2005 ; Pelengaris et Khan, 2006).

Cancers sporadiques

Le développement des cancers sporadiques (les plus fréquents) est favorisé par des facteurs environnementaux agissant par différents mécanismes (cf. § 3.1). Les facteurs environnementaux impliqués comportent non seulement des facteurs cancérogènes (tabac, alcool, produits chimiques, virus, radiations, etc.), mais aussi des facteurs protecteurs (apportés principalement par l'alimentation). Certains comportements individuels (mode de vie, addictions, habitudes alimentaires, etc.) déterminent largement l'exposition à ces facteurs environnementaux.

Les polymorphismes* génétiques sont responsables d'une sensibilité plus ou moins grande à ces facteurs environnementaux. C'est le cas des polymorphismes altérant l'activité d'enzymes impliquées dans l'élimination des cancérogènes.

Cancers à composante héréditaire

Les cancers à composante héréditaire pénétrante* représentent 5 à 10 % des cancers. Ils correspondent aux cancers familiaux précoces. Dans ce cas, le sujet est porteur à la naissance d'une ou de plusieurs anomalies génétiques, c'est-à-dire de gènes mutés, appelés gènes de prédisposition au cancer. Cependant, l'exposition aux facteurs environnementaux influencera l'apparition clinique du cancer. Ainsi, une méta-analyse portant sur 10 études montre que les femmes présentant des mutations* sur le gène *BRCA1* (Breast Cancer 1) ont un risque de cancer du sein de 1,8 % à 30 ans, 12 % à 40 ans, 29 % à 50 ans, 44 % à 60 ans et 54 % à 70 ans (Chen et Parmigiani, 2007).

1.1.2. Concept de cancérogenèse multi-étapes et mécanismes associés

Concept élaboré à partir des études expérimentales

Les expériences de cancérogenèse chimique réalisées sur des modèles animaux montrent que la cancérogenèse peut être schématiquement divisée selon trois phases : l'initiation, la promotion et la progression tumorale (cf. figure 1).

⁶ Ici, le terme « environnement » est pris au sens large c'est-à-dire qu'il englobe tous les facteurs auxquels l'organisme est exposé. Dans la suite du rapport, le terme « environnement » se rapportera toujours à cette notion.

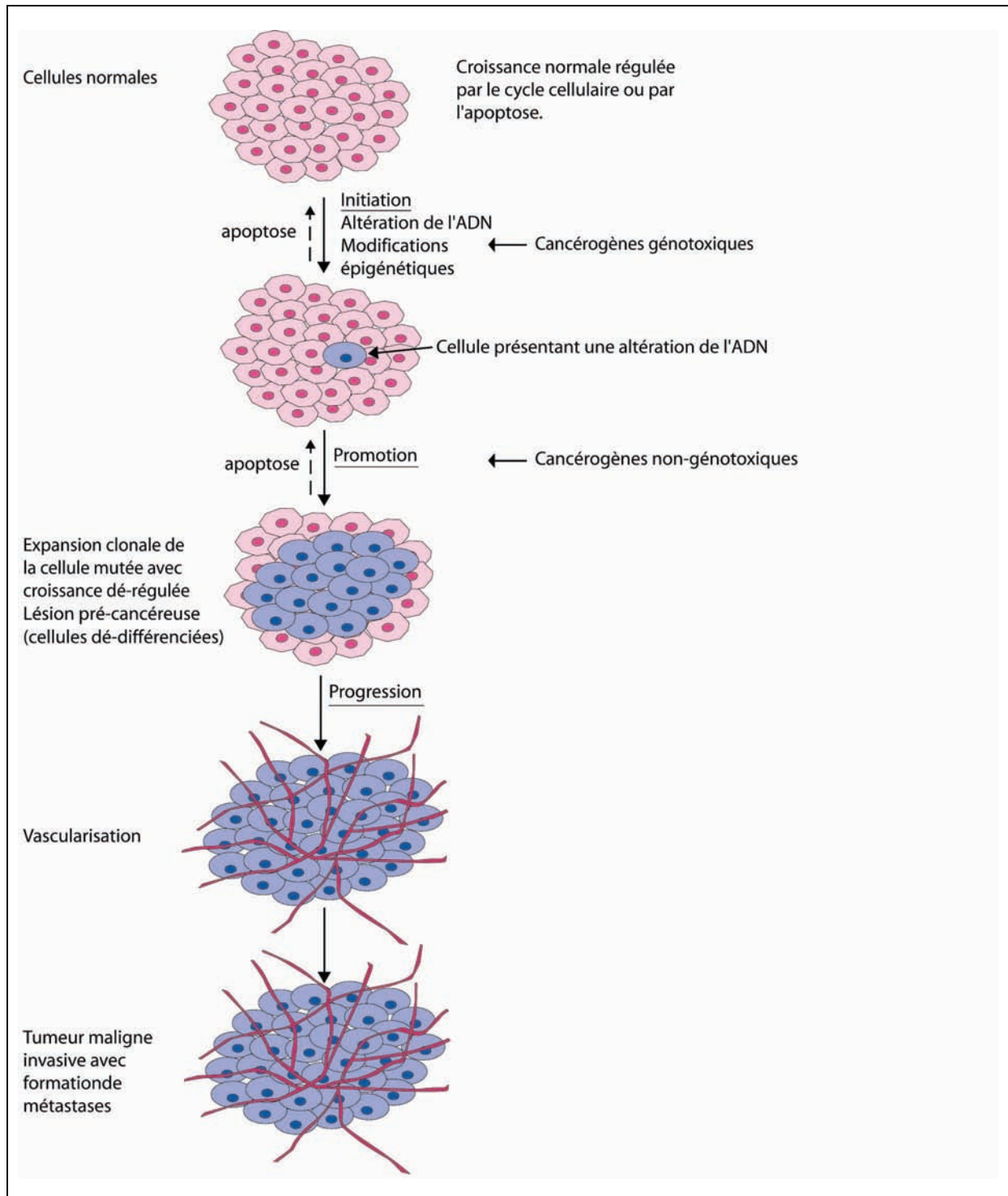


Figure 1 : Schéma des étapes de la cancérogenèse

La cancérogenèse évolue en 3 phases : l'initiation déclenchée par l'altération de l'ADN ou par des modifications épigénétiques*, la promotion correspondant à l'expansion clonale d'une cellule mutée, et enfin la progression dépendante de la vascularisation au cours de laquelle la tumeur maligne se propage éventuellement dans d'autres tissus et peut former des métastases.

L'initiation est une étape ponctuelle correspondant à l'altération du génome d'une cellule lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires. Dans les cellules somatiques*, des altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'origine endogène (erreurs au cours de la réplication* de l'ADN ou de la mitose*, effet des radicaux* libres produits par le métabolisme* cellulaire sur l'ADN, hypo- ou hyper-méthylation* de l'ADN) ou induites par des facteurs environnementaux cancérogènes

apparaissent fréquemment au cours de la vie. Une altération de l'ADN n'est transmise aux cellules dérivant de la cellule « initiée », que si elle n'est pas létale* et n'est pas réparée.

La promotion tumorale est une phase relativement longue (pouvant durer plusieurs années chez l'Homme) au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement d'un clone de cellules mutées. La multiplication cellulaire étant exponentielle, un nombre limité de divisions cellulaires suffit à engendrer un nombre considérable de cellules tumorales. Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance* et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont déréguler certains des mécanismes fins qui contrôlent la multiplication cellulaire.

La progression tumorale est une phase complexe qui consiste en l'accumulation de nouvelles anomalies du génome, la vascularisation de la tumeur (angiogenèse*) et en l'acquisition de la capacité d'invasion* conférant ainsi à la tumeur une plus grande malignité*.

Observation de la cancérogenèse chez l'Homme

Chez l'Homme, exposé simultanément à de multiples facteurs, il est difficile de distinguer ces différentes phases. Néanmoins, un développement multi-étapes a pu être décrit pour certains cancers, tels que le cancer colorectal (formation de cryptes aberrantes à partir desquelles se développent la plupart des adénocarcinomes colorectaux, les critères morphologiques influençant leur risque de transformation néoplasique) (Fearon et Vogelstein, 1990). Le diagnostic clinique peut être fait à différentes étapes. Au plan clinique, le terme « progression tumorale » recouvre à la fois les notions de croissance tumorale et d'évolution défavorable. La terminologie utilisée pour décrire cette progression clinique est, par exemple dans le cas du cancer du sein : dysplasie*/hyperplasie* atypique, cancer *in situ*, cancer invasif, cancer métastatique.

Dans le cas des cancers à composante héréditaire, une ou plusieurs anomalies génétiques étant transmises à la naissance, l'initiation est très précoce. Dans le cas des cancers sporadiques, l'initiation a lieu en cours de vie et résulte d'une exposition à des facteurs endogènes ou exogènes (produits chimiques ou métabolites cancérogènes non ou mal détoxifiés, virus, radiations, etc.).

Principales fonctions et mécanismes impliqués dans la cancérogenèse

Concernant les cancérogènes chimiques, divers tissus de l'organisme, en particulier le foie, sont équipés de systèmes enzymatiques, les enzymes du métabolisme des xénobiotiques*, qui prennent en charge les molécules étrangères à l'organisme. On distingue les enzymes de phase I (cytochromes P450) et les enzymes de phase II (glutathion-S-transférases, glucuronyltransférases, sulfotransférases, catécholméthyltransférases, etc.). Généralement, ces enzymes permettent la détoxification* des molécules cancérogènes. Toutefois, il arrive que certaines enzymes de phase I activent des molécules procancérogènes au lieu de les détoxifier, ou que ces défenses métaboliques soient insuffisantes (en raison de certains polymorphismes génétiques) ou débordées (excès de substances cancérogènes ou compétition avec d'autres xénobiotiques).

Lors de la phase d'initiation, des altérations génétiques peuvent porter sur des oncogènes* dont l'expression est régulée. L'apparition de mutations provoque des altérations du fonctionnement cellulaire. Cependant, la cellule ainsi altérée peut échapper au devenir cancéreux grâce à d'autres gènes dits suppresseurs*. Ces gènes permettent la réparation de l'ADN muté ou empêchent le développement des cellules potentiellement cancéreuses, en bloquant la prolifération ou en induisant la mort cellulaire programmée ou apoptose*. Ces gènes suppresseurs peuvent également présenter une ou plusieurs mutations qui altère(nt) leur fonction. La cellule présente dans ce cas des anomalies de réparation de l'ADN, une perte du contrôle de la multiplication cellulaire ou une résistance à l'apoptose.

L'accumulation des anomalies génétiques non réparées conduit les cellules de manière irréversible vers un génotype* transformé. A ces événements s'ajoutent des modifications épigénétiques (dérégulation de la structure de la chromatine* et de la méthylation de l'ADN) qui induisent une altération de l'expression de certains gènes sans modification de leur séquence d'ADN. De plus, des perturbations des régulations cellulaires et tissulaires (induction ou inhibition d'activités enzymatiques, perturbation des voies de signalisation intracellulaires, inhibition ou stimulation des communications

intercellulaires, etc.) contribuent aussi à la multiplication, à l'instabilité génétique et à la propagation des cellules transformées.

Parmi ces mécanismes, on notera en particulier l'importance du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose (cf. annexes 3a et 3b) dans la vie normale d'une cellule et, *a contrario*, les conséquences néfastes d'un dysfonctionnement de ces processus.

- Le cancer affecte de nombreux organes et tissus.
- La cancérogenèse est multifactorielle et résulte d'une interaction entre les gènes d'un individu et les facteurs environnementaux auxquels il est exposé.
- La cancérogenèse évolue en plusieurs phases qui peuvent se dérouler sur de nombreuses années.
- La cancérogenèse met en jeu un ensemble de mécanismes activateurs ou protecteurs.
- Certains mécanismes sont communs à plusieurs sites ou types histologiques de cancers et d'autres sont plus spécifiques

1.2. Facteurs nutritionnels

La diversité et la complexité des facteurs alimentaires qui composent une alimentation donnée ne permettent pas d'en dresser une liste exhaustive. Ces facteurs sont de nature différente et agissent de manière différente (directement ou indirectement, seul ou en synergie).

Ce chapitre illustre, par quelques exemples, cette diversité et cette complexité.

1.2.1. Composants alimentaires

Une alimentation diversifiée et équilibrée apporte les macronutriments nécessaires à la couverture des besoins énergétiques (glucides, lipides, protéines), les vitamines et minéraux nécessaires à diverses fonctions métaboliques et des microconstituants qui, sans être indispensables à l'organisme, présentent des propriétés particulières en relation avec la santé.

Dans tous les cas, les apports alimentaires doivent être équilibrés avec les besoins de l'organisme, un déficit comme un excès pouvant entraîner des effets néfastes voire pathologiques.

Macronutriments et équilibre énergétique

Les macronutriments fournissent l'énergie qui participe à l'équilibre énergétique.

Un déséquilibre des apports énergétiques par rapport aux dépenses est lié au développement du surpoids et de l'obésité qui sont un facteur de risque de certains cancers (cf. § 4.2).

Les glucides sont vecteurs de fibres, les lipides sont vecteurs d'acides gras essentiels et les protéines sont sources d'acides aminés qui sont indispensables au développement et au fonctionnement de l'organisme.

Micronutriments

Les vitamines, les minéraux et les oligoéléments sont impliqués dans diverses fonctions de l'organisme.

Par exemple, la vitamine C, hydrosoluble, et la vitamine E, liposoluble, sont liées dans leur action antioxydante* ; les vitamines liposolubles A et D ont la capacité à se fixer à un récepteur nucléaire, et à induire la synthèse de protéines impliquées dans la différenciation* et la prolifération cellulaires ; la vitamine B₉ hydrosoluble, apportée par l'alimentation sous forme de folates*, joue un rôle capital dans l'intégrité de l'ADN (synthèse et méthylation).

Parmi les minéraux et oligoéléments, le calcium joue un rôle dans la signalisation cellulaire ; le zinc participe à l'intégrité des histones liées à l'ADN. Le sélénium, en tant que co-enzyme de la glutathion-peroxydase est impliqué dans la protection antioxydante. Le fer et le cuivre, sous forme libre, pourraient, au contraire, entrant dans la réaction de Fenton, participer à un stress oxydant.

Microconstituants des végétaux

Les microconstituants des végétaux, ou phyto-alexines, sont des métabolites secondaires synthétisés par les plantes en réponse aux agressions (cf. tableau 1). Parmi eux, les plus connus sont les polyphénols, les caroténoïdes et les molécules soufrées. Ce ne sont pas des nutriments car ils sont reconnus et métabolisés comme des xénobiotiques par l'organisme, mais ils présentent de nombreux effets biologiques (cf. chapitre 3).

Tableau 1: Principaux microconstituants des aliments d'origine végétale(d'après Crozier *et al.*, 2006 ; Sarni-Manchado et Cheynier, 2006 ; D'Archivio *et al.*, 2007)

Microconstituants	Exemples d'aliment source
Polyphénols	
<ul style="list-style-type: none"> • Acides phénoliques (acides hydroxy-benzoïques ; acides cinnamiques : acide caféique et dérivés, acide rosmarinique, acide férulique, curcumine...) • Stilbènes (resvératrol) • Flavonoïdes (molécules natives ou aglycones) <ul style="list-style-type: none"> - Anthocyanes - Flavonols (quercétine, kaempférol...) - Flavones (apigénine, tangéretine...) - Flavanones (hespérétine, naringénine...) - Flavanols (catéchine, épigallocatechine (EGCG)...) <ul style="list-style-type: none"> - Isoflavones (génistéine et daïdzéine) • Tanins <ul style="list-style-type: none"> - Tanins hydrolysables (polymères d'acide gallique ou d'acide ellagique) - Tanins condensés ou proanthocyanidines (oligomères et polymères de flavanols, dérivés de la catéchine et de ses isomères) • Lignanes (précurseurs des entérolignanes) • Saponines • Phytostérols et phytostanols 	<p>Café, fruits, légumes, huile d'olive vierge, pommes de terre, céréales, romarin, curcuma</p> <p>Raisin, arachide</p> <p>Fruits et légumes</p> <p>Raisin rouge, cassis, myrtille, chou rouge</p> <p>Oignon, pomme, endive, laitue, brocoli...</p> <p>Persil, herbes aromatiques, agrumes, céleri</p> <p>Agrumes</p> <p>Pomme, thé, chocolat</p> <p>Soja, haricots, pois chiches</p> <p>Baies et noix</p> <p>Pomme, poire, prune, fraise, raisin, thé, chocolat</p> <p>Graine de lin, lentilles</p> <p>Soja, ail, haricot blanc, épinards...</p> <p>Graines oléagineuses et huiles</p>
Caroténoïdes	
<ul style="list-style-type: none"> • Lycopène • α- et β-carotène • β-crypto-xanthine • Lutéine • Zéaxanthine 	<p>Tomate, pastèque, pamplemousse, goyave</p> <p>Carotte, épinards, poivron rouge, potiron, mangue, melon, abricot, pêche...</p> <p>Agrumes</p> <p>Légumes verts à feuilles</p> <p>Maïs</p>
Composés soufrés	
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfures d'allyle (disulfure de diallyle...) • Glucosinolates (précurseurs des isothiocyanates) 	<p>Ail</p> <p>Crucifères (choux, radis, navets)</p>

1.2.2. Biodisponibilité, métabolisme des micronutriments et microconstituants

L'effet d'un constituant alimentaire dans l'organisme dépend de sa biodisponibilité, c'est-à-dire son absorption intestinale, les conditions (moment et durée) de son passage dans la circulation sanguine, son métabolisme intestinal et/ou hépatique, et ses modalités d'excrétion.

L'absorption des vitamines dépend de leur caractère hydro- ou lipo-soluble. Leur temps de séjour dans la circulation est variable : quelques heures avant élimination pour la vitamine C dont l'apport doit être régulièrement renouvelé, alors que les vitamines A et E ne sont éliminées que lorsque les protéines de transport qui assurent leur accès intracellulaire sont saturées. La concentration plasmatique de ces vitamines est ainsi relativement constante et insensible à la variation de l'apport alimentaire.

L'absorption des caroténoïdes est favorisée par la présence de lipides. La concentration sérique varie avec l'apport alimentaire. Les caroténoïdes étant stockés dans le tissu adipeux et dans la peau, l'estimation de leur concentration sérique doit prendre en compte la concentration de triglycérides ou l'indice de masse corporelle (IMC)*.

Pour les rares polyphénols étudiés chez l'Homme, tels que l'épigallocatechine (EGCG), le trans-resvératrol, la curcumine, la biodisponibilité apparaît très faible (Scalberg et Williamson, 2000 ; Baur et Sinclair, 2006 ; Hatcher *et al.*, 2008 ; Basu et Penugonda, 2009 ; Kale *et al.*, 2010). En effet, de nombreux polyphénols (la plupart des flavonoïdes) sont présents dans l'aliment sous forme conjuguée à des sucres (glucose, galactose, rhamnose) (Duthie *et al.*, 2003). Ils doivent donc dans un premier temps être déglycosylés par des enzymes membranaires et cytoplasmiques, pour être absorbés sous forme aglycone*. Ils sont ensuite métabolisés comme des xénobiotiques par l'organisme par les enzymes de phase I et II, puis sont rapidement éliminés sous forme de conjugués (glucuro- ou sulfoconjugués) sous l'effet des enzymes de phase II dans les fèces et l'urine. Ainsi, à la suite de l'ingestion d'un composé phénolique à la dose de 50 mg d'équivalent aglycone, la concentration plasmatique maximale est comprise entre 0 et 4 µM (Manach *et al.*, 2005). Pour les autres polyphénols, les données de biodisponibilité sont à ce jour insuffisantes.

1.2.3. Composants issus de la transformation culinaire des aliments

La transformation culinaire, même domestique, peut entraîner la formation de substances mutagènes. Par exemple, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), tels que le benzo[a]pyrène, sont formés lors de la combustion de graisses (viandes cuites au barbecue au bois ou charbon de bois). Des peroxydes lipidiques sont issus des graisses brûlées ou utilisées en friture. De l'acrylamide et des amines aromatiques hétérocycliques (AAH), telles que la 2-amino-méthylimidazo-[4,5-f]quinoline (IQ), sont également formés au cours du chauffage des aliments par l'intermédiaire de la réaction de Maillard. De petites quantités d'acrylamide se trouvent ainsi dans les frites, biscuits, viennoiseries et croûte du pain, et des traces d'AAH dans les viandes et poissons frits ou grillés et dans les aliments soumis à une cuisson intense et prolongée.

1.2.4. Interaction du microbiote colique avec les aliments

Cent mille milliards de bactéries peuplent le tube digestif de l'Homme (soit 10 fois plus que de cellules de l'organisme). C'est dans le côlon que cette population, le microbiote*, est la plus abondante (Rimbaud *et al.*, 2004). Le microbiote colique d'un individu reste relativement stable au cours de sa vie d'adulte. Cependant, il existe une influence de l'alimentation puisque par exemple les végétariens et les omnivores présentent des microbiotes coliques différents (Peltonen *et al.*, 1997).

Les substrats fermentés par le microbiote colique peuvent être d'origine exogène par l'alimentation (amidon résistant, polysides végétaux et certains oligosides), ou endogène après synthèse dans l'organisme. Certaines bactéries du côlon ont la capacité de dégrader les fibres fermentescibles (cellulose, hémicelluloses ou pectines), en produisant notamment des acides gras à chaîne courte tels que l'acétate, le propionate et le butyrate. Le butyrate expliquerait une partie des effets protecteurs des fibres dans la cancérogenèse colique (Astorg *et al.*, 2002). Les substrats endogènes du microbiote colique proviennent des cellules épithéliales desquamées, des enzymes pancréatiques, des stérols biliaires (cholestérol, acides biliaires, etc.), des mucines (glycoprotéines) ou de la paroi colique elle-même. La dégradation des substrats protéiques dans le côlon ou le métabolisme des peptides et des acides aminés peut former des métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, ammoniaque, amines, indoles).

Le microbiote colique intervient dans le métabolisme des polyphénols et influence notamment l'activité estrogénique des isoflavones.

Le type de microbiote colique a également une influence sur la cancérogénicité* de certains composés. Par exemple, lorsque le microbiote est dépourvu de β-glucuronidase, il ne modifie pas la glucuronoconjugaison des estrogènes et des cancérogènes chimiques qui seront alors excrétés sous cette forme dans les selles. Dans le cas contraire, ces composés sont déconjugués, repassent sous une forme active dans la circulation (estrogènes) ou exercent leurs effets délétères *in situ* (IQ) (Goldin *et al.*, 1986 ; Humblot *et al.*, 2007).

1.2.5. Evolution de l'offre et du comportement alimentaire

Les habitudes alimentaires peuvent être définies à l'échelle des populations (alimentation de type occidental, de type méditerranéen, de type japonais, etc.).

Les habitudes alimentaires de l'Homme ont largement évolué au cours de son histoire, notamment avec l'industrialisation de l'agroalimentaire et l'apparition de plus en plus d'aliments transformés, et continuent d'évoluer. Les résultats de l'étude nationale sur les consommations alimentaires 2 (INCA 2) réalisée en 2006-2007 montrent que depuis l'étude INCA 1 réalisée en 1999-2000, les adultes français ont consommé moins de pain, de pommes de terre, de lait, d'œuf et de viande. Sur la même période, les consommations de fruits et légumes frais ont augmenté, de même que le pourcentage de consommateurs de plats composés.

Les comportements alimentaires à certains âges de la vie peuvent avoir des conséquences aujourd'hui connues. Par exemple, un enfant dont la mère n'a pas eu des apports alimentaires suffisants durant sa grossesse présente un risque augmenté d'obésité, facteur de risque d'apparition de certains cancers (Buckley *et al.*, 2005). A l'adolescence, un apport énergétique excédentaire entraîne des premières règles précoces qui sont associées au risque de cancer du sein (Clavel-Chapelon, 2002 ; Scali *et al.*, 2004). De même, un apport énergétique excessif contribuant à la prise de poids est un facteur de risque d'apparition du cancer du sein chez la femme ménopausée (Afssa-NACRe, 2003 ; Thiebaut *et al.*, 2005 ; cf. § 4.2).

L'évolution des habitudes alimentaires d'une population et la variabilité des comportements alimentaires inter-individus augmentent la difficulté d'établir une relation causale entre alimentation et santé, en particulier en ce qui concerne les cancers. Ces difficultés nécessitent d'acquérir des données de plus en plus spécifiques dans les enquêtes nutritionnelles.

- Une alimentation équilibrée et diversifiée permet de couvrir les besoins énergétiques de l'organisme et l'apport des composés nécessaires à son fonctionnement.
- Une alimentation équilibrée et diversifiée fournit d'autres composés, notamment des microconstituants d'origine végétale, qui ne sont pas des nutriments, mais qui présentent de nombreux effets biologiques.
- L'effet d'un facteur nutritionnel sur l'organisme dépend de sa biodisponibilité.
- Le microbiote colique joue un rôle important dans l'absorption et le métabolisme de certains composés.
- Les habitudes alimentaires de l'Homme évoluent, notamment avec l'augmentation de la consommation d'aliments transformés.
- La variabilité des habitudes alimentaires complique la mise en évidence d'une relation causale entre alimentation et incidence de la pathologie.

2. Etudes et méthodes pour qualifier la relation nutrition et cancer

Aucune étude isolée, quelle qu'en soit la méthodologie, ne suffit à établir la causalité d'une relation entre un facteur donné et le risque de maladie. Ceci est particulièrement vrai lorsque la mise en œuvre d'études d'intervention randomisées contrôlées est impossible (ex. étude de facteurs délétères, alimentation complexe). La causalité est donc établie sur la base d'un faisceau d'arguments et de critères. Différents types d'étude sont nécessaires, chaque type d'étude présentant des avantages et des limites. Seule la combinaison des données épidémiologiques (issues d'études d'observation et/ou d'intervention) et l'identification de mécanismes plausibles permet d'établir un lien de causalité, c'est ce qu'on appelle l'approche portfolio.

Le principe et les limites de ces méthodes sont explicités ci-après.

2.1. Relation nutrition et cancer chez l'Homme

2.1.1. Mesure de l'exposition : estimation des consommations alimentaires

Dans les études écologiques, l'apport nutritionnel (régime alimentaire, aliment, nutriment) est estimé pour une population par des données de type administratif agrégées (Food and Agriculture Organization). Dans les études épidémiologiques analytiques, la mesure individuelle est obtenue par des questionnaires : rappel de 24 heures, enregistrement de l'apport pour une durée de plusieurs jours, ou, le plus fréquemment, questionnaire de fréquence de consommation. D'importantes variations des niveaux de consommation des facteurs alimentaires étudiés, dans la population observée, facilitent la mise en évidence d'une relation éventuelle.

Il est difficile de mettre en évidence l'effet spécifique d'un nutriment. En effet, d'une part ce nutriment entre dans la composition d'un aliment contenant d'autres nutriments et, d'autre part l'aliment fait partie d'un régime alimentaire constitué de nombreux aliments. De ce fait, un nutriment peut n'être que le marqueur de la consommation d'un aliment ou celui d'un régime alimentaire.

Par ailleurs, il existe de multiples facteurs indirectement liés au facteur nutritionnel étudié qui peuvent moduler l'état de santé de l'individu (facteurs d'environnement, conditions socio-économiques, activité physique). L'existence de ces facteurs nécessite d'écarter, dans l'établissement de la relation entre un facteur donné et la pathologie, l'éventuel rôle de facteurs de confusion qui doivent être étudiés et mesurés dans la population, de façon à les prendre en compte dans les modèles statistiques appropriés.

2.1.2. Epidémiologie d'observation

Méthodes

Les études écologiques (ou de corrélation) permettent de suggérer une relation entre les caractéristiques d'une population et l'incidence de la pathologie.

Les études d'épidémiologie analytique sont de deux types :

- les études cas-témoins (études transversales) comparent l'exposition (nutritionnelle) d'une sélection d'individus qui présentent la pathologie et celle d'un groupe de témoins appropriés ;
- les études de cohorte prospectives mesurent dans une population donnée l'exposition à un facteur avant l'apparition de la pathologie. Le suivi d'une cohorte autorise également le prélèvement d'échantillons de tissus biologiques (sang) et leur analyse (identification de marqueurs d'effet ou d'exposition). Dans ce cas, on utilise le plus souvent la méthode « cas-témoins nichée dans la cohorte » de façon à limiter le nombre de prélèvements et d'analyses biologiques qui ne seront alors réalisés que pour les cas et un nombre approprié de témoins. Il existe des études de cohorte rétrospectives, généralement dans les cas d'expositions et de pathologies professionnelles. Elles sont peu utilisées en épidémiologie nutritionnelle.

La mesure statistique de l'association par la détermination du risque relatif (étude de cohorte) ou du risque relatif estimé ou odds ratio (étude cas-témoins) permet d'évaluer la force de la relation entre les deux termes (facteur modulant le risque et état de santé), ainsi que l'intervalle de confiance.⁷ L'état de santé est caractérisé de différentes manières : incidence ou non de la pathologie, stade de développement de la pathologie, mortalité dont la cause est identifiée.

Limites

Dans les études cas-témoins, la mesure de l'apport alimentaire par questionnaire est rétrospective, ce qui est source d'erreurs de mémoire. Quand elle est estimée à partir d'un marqueur, sa valeur peut être modifiée par la pathologie elle-même.

Dans les études de cohorte prospectives, un biais peut être lié aux caractéristiques de la cohorte et limiter la généralisation des résultats. De plus, la cancérogenèse est un processus qui, chez l'Homme, se déroule généralement sur le long terme (jusqu'à plusieurs dizaines d'années). La durée de l'observation est donc un paramètre déterminant à prendre en compte.

2.1.3. Etudes d'intervention

Méthodes

L'intervention nutritionnelle permet d'assigner une consommation contrôlée à la population étudiée. La distribution des sujets dans les groupes doit être aléatoire afin de réduire l'effet de facteurs de confusion. L'intervention nutritionnelle peut être conduite « en aveugle » (le volontaire ne connaît pas le groupe auquel il appartient : groupe témoin, un ou plusieurs groupes d'intervention, ce qui est parfois difficile à réaliser dans une approche nutritionnelle) ou « en double aveugle » (ni le volontaire, ni l'expérimentateur ne connaît la répartition des sujets dans chaque groupe).

Limites

Cette approche méthodologique est essentielle dans l'obtention de la preuve d'une relation causale. Elle présente cependant des limites : difficulté de « masquer » certains facteurs nutritionnels au volontaire ; motivation des volontaires qui les différencie de la population générale et limite la généralisation des résultats ; difficulté de maîtriser la variabilité inter-individus liée aux polymorphismes génétiques ; durée de l'intervention longue, créant des « perdus de vue » ; utilisation de marqueurs biologiques intermédiaires pour diminuer le temps d'observation, marqueurs dont la pertinence doit être vérifiée (NACRe, 2004) ; impossibilité d'intervention avec des facteurs de risque avérés pour des raisons éthiques.

2.1.4. Méta-analyses

Méthodes

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

Limites

Cette méthode présente également des limites qu'il faudra prendre en compte pour s'assurer de la validité des résultats. Il faut d'abord s'assurer de la validité des études introduites dans la méta-analyse, vérifier que les auteurs ont fixé des critères d'inclusion et estimer leur pertinence. Une analyse de l'hétérogénéité des études est également nécessaire et ne devrait pas être significative. L'hétérogénéité peut porter sur les populations (ethnies, modes de vie, états sanitaires), les méthodes

⁷ Dans le cas du cancer, le risque relatif (RR) est le rapport entre le risque de cancer observé dans le groupe exposé au facteur étudié (R1) et celui observé dans le groupe non exposé (R0) : $RR = R1/R0$. Par exemple, un RR significatif de 1,30 signifie que les personnes exposées au facteur considéré ont un risque de cancer majoré de 30 % par rapport à celles qui ne sont pas exposées.

(traitement des abandons, mesure de l'adhésion au protocole, temps d'observation, critères d'efficacité) et le niveau d'exposition.

2.2. Mécanismes

Les mécanismes biologiques plausibles impliqués dans la relation entre un facteur nutritionnel et le cancer peuvent être étudiés selon deux approches plus ou moins simplificatrices : *in vitro* dans des modèles cellulaires, ou *in vivo* dans des modèles animaux.

2.2.1. Modèles cellulaires

Méthodes

L'étude des mécanismes d'action d'un facteur sur le processus de cancérogenèse est abordée dans des cellules humaines (cultures primaires, lignées tumorales), ou dans des cellules animales. Ces approches permettent d'étudier plus finement les différentes étapes de la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale, les facteurs de signalisation impliqués, notamment dans la régulation du cycle de vie de la cellule, ainsi que sa capacité d'invasion. L'étude des facteurs nutritionnels ou de leurs métabolites dans ces systèmes peut apporter une information précise sur la ou les cibles potentielles sur lesquelles ces facteurs agissent.

Limites

Les modèles *in vitro* ne prennent pas en compte, par définition, la totalité des paramètres physiologiques, biochimiques, hormonaux qui agissent, directement ou indirectement, sur le processus de cancérogenèse. La transposition du résultat à l'échelle d'un organisme est donc limitée. Par ailleurs, la dose d'exposition, souvent élevée, peut refléter des actions pharmacologiques plutôt que nutritionnelles.

2.2.2. Modèles animaux

Méthodes

Les études chez l'animal permettent d'utiliser des populations définies (génotype, facteurs d'environnement, etc.) et contrôlées. Le choix du modèle animal dépend de l'hypothèse testée (induction de la pathologie, réduction du risque, phase du développement, etc.). On dispose actuellement de modèles animaux développant des tumeurs spontanément ou à la suite d'une modification génétique, et d'animaux chez lesquels on induit l'apparition des tumeurs par irradiation, par des virus ou chimiquement (cancérogènes directs ou devant être activés, cancérogènes consommés par l'Homme ou utilisés à titre expérimental, modèles avec interventions multiples). Les tumeurs d'origine humaine peuvent être également greffées ou injectées (le plus souvent chez la souris immunodéprimée ou souris *nude*).

Limites

Les modèles développés chez l'animal apportent des éléments d'information dont la transposition à l'Homme doit prendre en compte des différences inévitables. Ces différences peuvent concerner l'anatomie, la biochimie, la physiologie, le régime (contrôlé chez l'animal), ou les polymorphismes génétiques (présents chez l'Homme). Les niveaux d'exposition utilisés, rapportés au poids de l'animal, sont souvent disproportionnés par rapport aux expositions observées chez l'Homme. De plus, dans certains cas, les procédures expérimentales (simultanéité de l'introduction de l'agent chimique et du facteur étudié), ne reflètent pas exactement les situations rencontrées dans l'espèce humaine. Enfin, dans le but de réduire la durée des expérimentations, le marqueur final utilisé est souvent un marqueur intermédiaire (par exemple les foyers de cryptes aberrantes en cancérogenèse colique) au lieu de la tumeur (Rafter *et al.*, 2004). Toutefois, certains modèles et conditions expérimentales peuvent minimiser une partie de ces limites, d'où l'intérêt de recourir à plusieurs modèles.

2.3. Qualification du risque : notions de causalité et de niveau de preuve

Méthodes

Seule la combinaison des données épidémiologiques, expérimentales et l'identification de mécanismes biologiques plausibles permet d'établir un lien de causalité (approche portfolio).

L'expertise collective est une méthode reconnue pour qualifier le niveau de preuve, dans la mesure où elle obéit à certains principes et règles : groupe d'experts de différentes disciplines, critères de sélection clairement établis, justification des études éliminées, tableaux synoptiques des résultats quantitatifs des études retenues, établissement des niveaux de preuve, relecture commune. Des évaluations régulières par ces groupes d'experts sont nécessaires pour tenir compte des données scientifiques nouvelles, et si nécessaire requalifier les niveaux de preuve et actualiser les recommandations.

Les critères de Hill sont utilisés pour établir une inférence causale : constance de l'association (cohérence des résultats), spécificité de la relation, force de l'association, relation dose-effet, temporalité, plausibilité biologique, expériences animales (Hill, 1965). Certains de ces critères sont parfois difficiles à appliquer aux processus cancéreux. La spécificité de la relation (à certaines populations, pour certains sites de cancers) est rarement rencontrée en ce qui concerne la cancérogenèse. Des résultats non congruents observés sur diverses populations peuvent être expliqués par la différence de mode de vie, de polymorphismes génétiques entre ces populations, etc. C'est à travers l'identification de tous les facteurs, la mise au point de biomarqueurs pertinents, et donc par une compréhension approfondie de la cancérogenèse que ces interrogations pourront être levées.

Dans le domaine nutrition et cancer, deux organisations internationales réalisent régulièrement des expertises scientifiques collectives respectant une méthodologie rigoureuse : le WCRF associé à l'AICR et le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC).

Le WCRF et l'AICR évaluent les relations entre l'ensemble des facteurs nutritionnels et le risque de cancer, qu'il s'agisse de facteurs de risque ou de protection. Un premier rapport WCRF/AICR a été produit en 1997 (WCRF/AICR, 1997). Il a ensuite été actualisé à l'issue d'une nouvelle expertise collective internationale, qui a évalué l'ensemble de la littérature publiée jusqu'en 2006 (WCRF/AICR, 2007). Dans le rapport de 1997, le niveau de preuve était fondé sur les critères de Hill. Dans celui de 2007, le degré d'exigence a été renforcé : en plus des critères généraux précédents, des critères supplémentaires ont été définis : une relation est jugée « convaincante » si l'on dispose de plus d'un type d'étude dont des études de cohorte et, parmi celles-ci, au moins deux études indépendantes et concordantes ; elle est jugée « probable » si l'on dispose d'au moins deux études de cohorte indépendantes ou d'au moins cinq études cas-témoins concordantes (cf. tableau 3).

Le CIRC évalue certains facteurs de risque génotoxiques* sélectionnés parmi les très nombreux facteurs suspectés dans le cas d'expositions professionnelles et environnementales. Les évaluations sont réalisées par des groupes d'experts internationaux selon une méthodologie normalisée et donnent lieu à des monographies. A ce jour, peu de facteurs génotoxiques ont été examinés dans le cadre d'une exposition alimentaire (cf. annexe 2).

Limites

Cette démarche d'expertise collective est très lourde et très exigeante. Elle est néanmoins incontournable.

- Une seule étude, quelle qu'en soit la méthodologie, ne suffit pas à établir l'existence d'une relation causale entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer.
- Des études mobilisant des méthodologies différentes (études d'observation, d'intervention et mécanistiques) sont nécessaires pour qualifier le niveau de preuve d'une relation entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer (approche portfolio).
- L'expertise collective de l'ensemble des résultats scientifiques disponibles, selon une méthodologie rigoureuse, permet de faire le point des connaissances en précisant le niveau de preuve et, le cas échéant, d'établir des recommandations.
- Des expertises collectives régulières permettent d'intégrer les données scientifiques nouvelles et d'actualiser les connaissances et les recommandations.

3. Complexité de l'intervention des facteurs nutritionnels sur des fonctions biologiques impliquées dans la cancérogenèse

Ce chapitre illustre, par des exemples, les différents degrés de complexité rencontrés dans l'étude de l'effet des facteurs nutritionnels sur la cancérogenèse ou leur association avec le risque de cancer chez l'Homme. Il vise également à signaler les principaux freins à l'acquisition des connaissances.

Il ne s'agit donc pas ici d'une évaluation du lien de causalité. En effet, une telle évaluation doit se faire dans le cadre d'une expertise collective, par l'intermédiaire d'une approche portfolio, et analyser l'ensemble des données épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques disponibles (cf. § 2.3 et tableau 3).

3.1. Illustration d'effets sur plusieurs fonctions biologiques

La cancérogenèse étant un processus multi-étapes qui évolue lentement au cours des stades précoces, de nombreux facteurs peuvent agir sur les différentes phases en facilitant l'apparition d'un cancer ou à l'inverse en la retardant ou en l'inhibant.

Les facteurs nutritionnels et/ou leurs métabolites peuvent agir sur diverses cibles biologiques par différents mécanismes. Certains d'entre eux ont des effets ambivalents (cf. tableau 2). Il convient de préciser qu'il s'agit d'effets « potentiels » car la plupart d'entre eux n'ont été observés que sur des cellules en culture et/ou avec des animaux de laboratoire et souvent à des doses élevées. Pour les microconstituants dont la biodisponibilité est faible (cf. § 1.2.2) ou inconnue, les données *in vitro* ne peuvent pas être extrapolées à l'Homme. Quelques effets seulement ont pu être confirmés par des études chez l'Homme et seront illustrés, pour certains, dans les paragraphes suivants.

La complexité des effets potentiels des facteurs nutritionnels et/ou de leurs métabolites sur le processus de cancérogenèse est d'abord liée au fait qu'ils peuvent intervenir à plusieurs niveaux :

- directement, sur la cellule ;
- indirectement, en modulant le métabolisme des agents cancérogènes, l'environnement biochimique ou hormonal de la cellule ou, plus généralement, les processus de défense de l'organisme, tels que les défenses immunitaires ;
- enfin, sur l'angiogenèse qui conditionne la progression tumorale et le caractère invasif de la tumeur.

Les mécanismes en jeu peuvent être de nature biochimique (piégeage de radicaux libres ou altérations de l'ADN), impliquer des modifications d'activités enzymatiques (inhibition d'enzymes), des modifications de l'expression de gènes clés ou encore des mécanismes épigénétiques (acétylation* des histones, méthylation de l'ADN) (cf. annexe 4).

Dans le cas des effets protecteurs potentiels, les facteurs nutritionnels touchent de nombreuses cibles moléculaires (Aggarwal et Shishodia, 2006) (cf. annexe 5). Plusieurs facteurs peuvent agir de manière similaire sur une même cible. Un même facteur peut exercer des effets sur plusieurs cibles. C'est le cas notamment des vitamines A, B₆, B₉, B₁₂, C, D et E (Ferguson *et al.*, 2004 ; Selhub et Miller, 1992 ; Trosko et Chang, 2001 ; Wintergerst *et al.*, 2007), ainsi que de divers microconstituants tels que le sulforaphane (Juge *et al.*, 2007), les sulfures d'allyle (Milner, 2006), la curcumine (Aggarwal et Shishodia, 2006). Parfois, un même facteur peut avoir des effets de nature opposée (cf. § 3.1.1, 3.2.2 et 3.2.3).

Dans la suite de ce chapitre, des exemples de l'influence des facteurs nutritionnels sur diverses fonctions impliquées dans la cancérogenèse sont présentés succinctement. Les différentes fonctions examinées sont étroitement intriquées. Néanmoins, pour faciliter la lecture, elles ont été regroupées autour de trois axes : lésions génétiques ou modifications épigénétiques, multiplication ou mort cellulaire et devenir tumoral.

Tableau 2 : Exemples d'effets potentiels de facteurs nutritionnels sur différentes cibles impliquées dans la cancérogenèse, observés sur des modèles cellulaires ou animaux.

Ces effets ne sont pas directement extrapolables à l'Homme (Coughtrie et Johnston, 2001 ; Pai *et al.*, 2001 ; De Santi *et al.*, 2002 ; Vaidyanathan et Walle, 2002 ; Mesia-Vela et Kauffman, 2003 ; Bagchi et Preuss, 2005 ; Chen et Kong, 2005 ; Aggarwal et Shishodia, 2006 ; Mathers, 2006).

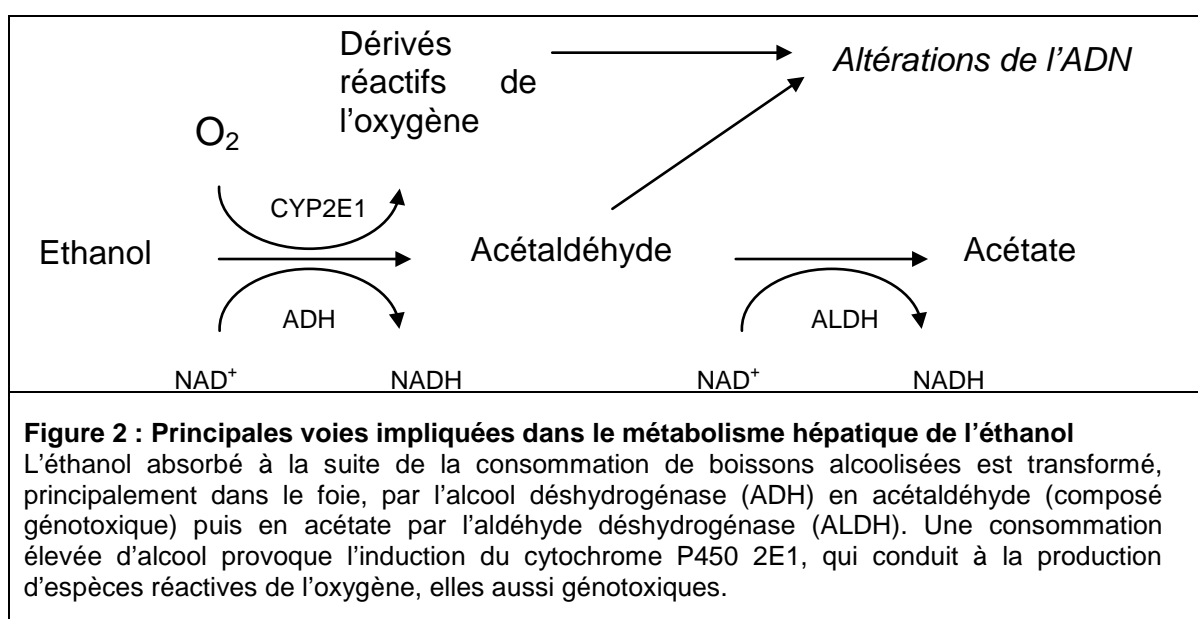
Cible biologique	Effets potentiels de facteurs nutritionnels	
	Mécanisme protecteur	Mécanisme délétère
Statut rédox	Piégeage des radicaux libres polyphénols caroténoïdes vitamines C et E	Effets pro-oxydants antioxydants pro-oxydants à forte dose fer hémérique (viandes rouges) cuivre éthanol, acétaldéhyde
	Cofacteur des enzymes antioxydantes sélénium	
Intégrité de l'ADN	Réplication correcte de l'ADN folates	Attaque de l'ADN acétaldéhyde hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) acrylamide amines aromatiques hétérocycliques (AAH) Nitrosamines
N-nitrosation	Inhibition de la formation de nitrosamines vitamine C	
Métabolisme des xénobiotiques	Inhibition des enzymes de phase I ; induction des enzymes de phase II polyphénols caroténoïdes glucosinolates sulfures d'allyle	Activation d'enzymes de phase I avec production de radicaux libres Alcool, β -carotène
		Activation de procancérogènes par les enzymes de phase I et II AAH activées, β -carotène (active des procancérogènes du tabac)
		Compétition de substrats polyphénols indol-3-carbinol de crucifères curcumine
Méthylation de l'ADN	Régulation vitamines B6, B12, folates butyrate	Hyperméthylation acide folique
Acétylation des histones	Hyperacétylation de gènes suppresseurs sulfures d'allyle butyrate glucosinolates	
Multiplication cellulaire	Arrêt polyphénols caroténoïdes butyrate sulfures d'allyle	Stimulation syndrome métabolique et obésité (synthèse des insulin-like growth factors, IGF) acide folique
Apoptose	Activation polyphénols isothiocyanates sulfures d'allyle phyto-estrogènes AGPI longue chaîne oméga-3	
Communications intercellulaires	Stimulation vitamines A et D caroténoïdes polyphénols sulfures d'allyle	Inhibition HAP succinate de tocophérol
Différenciation cellulaire	Induction vitamines A et D butyrate sulfure d'allyle phyto-estrogènes	
Facteurs de croissance et activités hormonales	Diminution activité physique restriction calorique curcumine phyto-estrogènes (effet antagoniste) entérolignanes	Augmentation phyto-estrogènes (effet agoniste) apport énergétique excessif, obésité alcool
Inflammation	Inhibition curcumine AGPI oméga-3 longue chaîne	Induction acétaldéhyde AGPI oméga-6
Angiogenèse	Inhibition polyphénols AGPI oméga-3 longue chaîne restriction calorique activité physique	
Invasion tissulaire et métastases	Inhibition polyphénols vitamine E	
Défenses immunitaires	Augmentation vitamines A, B6, B12, C, D, E zinc, sélénium, cuivre, fer	

3.1.1. Facteurs nutritionnels et lésions génétiques ou modifications épigénétiques

Génotoxicité et statut rédox

La génotoxicité d'un facteur est sa capacité à altérer l'ADN, par exemple par liaison covalente à l'ADN ou cassure des brins d'ADN, pouvant induire des erreurs de réplication de l'ADN lors de la multiplication cellulaire, et initier le processus de cancérogenèse si ces erreurs de réplication ne sont pas ou sont mal réparées. Certains facteurs génotoxiques peuvent se trouver dans l'alimentation.

L'alcool apporté par les boissons alcoolisées conduit, après métabolisation (cf. figure 2), à la formation d'acétaldéhyde et d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont des facteurs génotoxiques. Les boissons alcoolisées contiennent également de l'acétaldéhyde qui après ingestion et avant détoxification peut exercer des effets génotoxiques (Lachenmeier et Sohnius, 2008). Les boissons alcoolisées sont classées parmi les agents cancérogènes pour l'Homme (cf. annexe 2 et § 4.1).



D'autres substances génotoxiques telles que les AAH (Montgomery *et al.*, 2002), les HAP (Wogan *et al.*, 2004) et l'acrylamide (Besaratina et Pfeifer, 2005) se forment en faible quantité dans les aliments par dégradation de certains composants au cours de la cuisson. Par exemple, des AAH telles que l'IQ, la 2-amino-1-méthyl-6-phényl-1H-imidazo-[4,5-b]pyridine (PhIP), la 2-amino-3,8-diméthylimidazo-[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) sont formées à hautes températures lors de la cuisson intense (fritures, four) et prolongée (viandes très cuites). Leur génotoxicité et leur cancérogénicité ont été observées sur des modèles animaux (Montgomery *et al.*, 2002).

Des nitrosamines (composés génotoxiques) peuvent se former dans l'organisme, en particulier dans l'estomac, par N-nitrosation d'amines en présence de nitrates ou de nitrites. Des études expérimentales indiquent que la formation de nitrosamines est bloquée en présence de vitamine C chez l'Homme (Bartsch *et al.*, 1988).

Un exemple moins connu est celui du fer qui, consommé en excès, se comporte comme un pro-oxydant dans le côlon (Toyokuni, 1996).

Ces facteurs ou leurs métabolites peuvent aussi altérer l'ADN *via* la production de radicaux libres, tels que les ERO. Les ERO peuvent modifier les bases de l'ADN (formant notamment la 8-désoxyguanine), voire provoquer la fragmentation de l'ADN. L'origine des ERO peut être endogène (mitochondries, peroxysomes, membrane plasmique) ou exogène (fer, consommation excessive d'alcool, etc.).

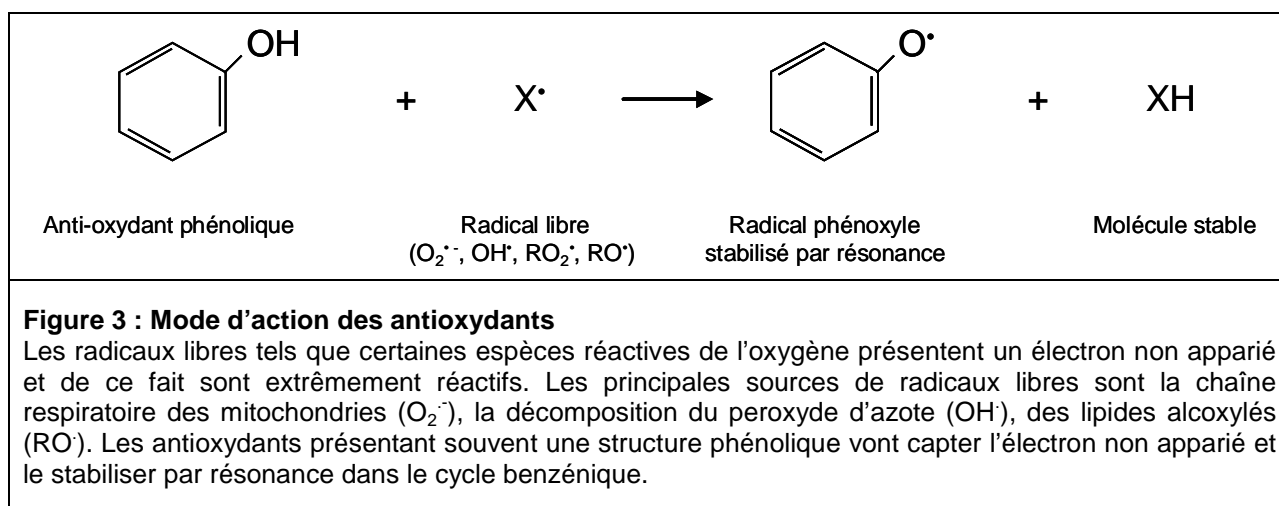
Des composés qui agissent de manière favorable sur le statut rédox, le métabolisme des xénobiotiques et l'intégrité de l'ADN (voir ci-après) sont susceptibles d'exercer des effets dits

« bloquants » dans certaines situations expérimentales. Sachant que les individus sont continuellement exposés à des altérations de l'ADN, tout facteur qui s'oppose à ces mécanismes pourrait présenter un intérêt en matière de prévention (Manson, 2003). Néanmoins, il s'agit d'interactions particulièrement subtiles nécessitant une grande prudence à l'égard d'un éventuel effet attendu.

Effet antioxydant

Les cellules maintiennent leur état rédox* par l'intermédiaire de molécules comme le glutathion réduit (GSH) et l'activité d'enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase). Quand l'équilibre rédox est perturbé, les cellules répondent en régulant des gènes clés (facteurs de transcription, gènes d'enzymes antioxydantes, etc.) déclenchant initialement une ou des cascades de signalisation. Ceci aboutit à l'activation de gènes possédant dans leur promoteur un élément de réponse aux antioxydants, tels ceux codant les enzymes du métabolisme des xénobiotiques ou des enzymes antioxydantes.

Certains composés alimentaires ont une structure chimique leur conférant des propriétés antioxydantes (cf. figure 3).



C'est le cas notamment de l'acide ascorbique (vitamine C), la vitamine E, les composés phénoliques dans leur ensemble, notamment l'épigallocatechine gallate (EGCG), le resvératrol ou la curcumine. Leurs propriétés antioxydantes peuvent impliquer un ou plusieurs mécanismes protecteurs distincts. Par exemple, des études biochimiques indiquent que les polyphénols, les caroténoïdes et les vitamines C et E, piègent les ERO tandis que le sélénium est indispensable à l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase (Ferguson *et al.*, 2004).

Certains antioxydants à forte dose se comportent comme des pro-oxydants (cf. § 3.2.3). C'est le cas de divers polyphénols (Galati et O'Brien, 2004 ; Lee et Lee, 2006) ainsi que des vitamines E et C (Brown *et al.*, 1997 ; Podmore *et al.*, 1998 ; Afssa, 2008a) consommées chez l'Homme sous forme de compléments alimentaires et/ou d'aliments enrichis. Les mécanismes en jeu ne sont pas clairement identifiés. Il semblerait que la formation de complexes avec les ions métalliques (cuivre, fer) soit déterminante (Galati et O'Brien, 2004). Toutefois, l'effet pro-oxydant pourrait s'expliquer dans certains cas par la production de formes oxydées ou par l'induction du cytochrome P450 2E1, lui même responsable de la production de radicaux libres (Paolini *et al.*, 1999). De plus, dans le cas du resvératrol, des études *in vitro* et des études biochimiques observent un effet pro-oxydant à faible dose (Alarçon de la Lastra et Villegas, 2007).

La capacité antioxydante totale intrinsèque des aliments peut également être mesurée. Par exemple, l'activité antioxydante d'une pomme est très supérieure (plus de 200 fois) à celle de la quantité de vitamine C contenue elle-même dans la pomme (Eberhardt *et al.*, 2000). De même, l'étude de la relation dose-effet antioxydant, réalisée avec plusieurs types de fruits (pomme, orange, raisin et myrtille) montre qu'à faible dose le mélange de fruits a une activité antioxydante bien plus élevée que chaque fruit pris séparément (Liu, 2004).

Métabolisme des xénobiotiques

Les substances étrangères à l'organisme appelées xénobiotiques (médicaments, cancérogènes chimiques, facteurs alimentaires, etc.), sont prises en charge et éliminées par des systèmes enzymatiques : les enzymes de phase I et les enzymes de phase II (cf. § 1.1.2). Il est reconnu que la modification de l'activité de ces enzymes peut influencer sur le processus de cancérogenèse. Parmi les composés capables de moduler l'activité de ces enzymes, on compte certains facteurs alimentaires.

La cancérogénicité des AAH requiert une activation métabolique. Les AAH sont tout d'abord N-oxydées par le cytochrome P450 1A2 hépatique. Les N-hydroxylamines ainsi formées passent dans la voie sanguine, puis atteignent différents tissus où elles sont acétylées par les N-acétyl transférases 1 et 2 (NAT-1 et 2). Les N-acétoxyesters formés sont très réactifs et peuvent se fixer par liaison covalente à l'ADN, formant des adduits* avec risque de mutagenèse (Hein, 1988). Les études épidémiologiques ont d'abord utilisé des questionnaires sur le type de cuisson de la viande, puis ont mesuré les biomarqueurs d'exposition. Les cancers qui paraissent associés à ce risque mutagène sont les cancers du côlon, du sein et du poumon (Sinha, 2002). Du fait de l'existence de polymorphismes des gènes *NAT-1* et 2, les individus ont des capacités d'acétylation plus ou moins importantes. Dans le cas du cancer colorectal, où intervient une O-acétylation des N-hydroxylamines, la susceptibilité au cancer est accrue chez les « acétylateurs rapides » et diminuée chez les « acétylateurs lents » (Lilla *et al.*, 2006). Cependant, dans le cas du cancer de la vessie, où la N-acétylation est une étape de détoxication, la situation est inversée (Hein, 2002). Par ailleurs, comme mentionné précédemment (cf. § 1.2.4), le microbiote présentant une activité β -glucuronidase peut réactiver l'IQ à partir des glucuroconjugés excrétés dans le côlon (Humblot *et al.*, 2007).

L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées peut lui aussi être métabolisé par certaines enzymes du métabolisme des xénobiotiques (cf. figure 2). Généralement, le métabolisme de l'éthanol dans le foie implique l'ADH et l'ALDH, et en cas de consommation élevée, une enzyme de phase I, le cytochrome P450 2E1 intervient. Ces trois enzymes font l'objet de polymorphismes génétiques. Dans le cas des cancers des voies* aérodigestives supérieures (VADS), quels que soient les génotypes des individus pour ces gènes, la consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de cancer. A consommation équivalente, certains polymorphismes des gènes *ADH1B* (fréquents dans la population européenne) et *ALDH2* (fréquents dans la population asiatique) sont associés à un risque accru de ces cancers chez les buveurs. En revanche, les données disponibles sur le polymorphisme du gène *CYP 2E1* ne permettent pas de conclure. (Druesne-Pecollo *et al.*, 2009).

Le métabolisme des procancérogènes peut être inhibé : par exemple, blocage des enzymes de phase I par interférence avec le récepteur des hydrocarbures aromatiques ; élimination des cancérogènes facilitée par la deuxième ligne de défense que sont les enzymes de phase II - enzymes de conjugaison. Les microconstituants des végétaux tels que les flavonoïdes (Moon *et al.*, 2006), les caroténoïdes, les glucosinolates et les sulfures d'allyle, qui sont métabolisés comme des xénobiotiques induisent l'expression des enzymes des phases I et II, dans des cellules en culture ou chez l'animal. Chez l'Homme, des études d'interventions nutritionnelles montrent que l'ingestion de végétaux naturellement riches en glucosinolates (crucifères) ou composés soufrés (alliées) augmente la concentration en certaines enzymes de phase II, les glutathion-S-transférases, dans le sang ou dans le rectum (Nijhoff *et al.*, 1995 ; Lampe *et al.*, 2000). Cette induction des enzymes de phase II peut favoriser la détoxication de produits cancérogènes. Cependant, à l'inverse, divers microconstituants des végétaux (polyphénols, indol-3-carbinol, curcumine, etc.), qui sont des substrats des enzymes de phase II, peuvent entrer en compétition pour ces enzymes avec les cancérogènes ou leurs métabolites, et ainsi diminuer leur détoxication (Coughtrie et Johnston, 2001 ; de Santi *et al.*, 2002 ; Mesia-Vela et Kauffman, 2003). De même, en induisant l'expression des enzymes de phase I, des microconstituants peuvent augmenter l'activation des procancérogènes, comme cela a été montré *in vitro* pour le β -carotène à l'égard des procancérogènes du tabac (Paolini *et al.*, 2003).

Maintien de l'intégrité et réparation de l'ADN

Les altérations de l'ADN étant fréquentes, la réplication correcte de l'ADN et la réparation des éventuelles lésions subies sont essentielles pour le maintien de l'intégrité du génome. L'intégrité de l'ADN est contrôlée par des systèmes de réparation spécifiques des différentes phases du cycle cellulaire et met en jeu de nombreuses protéines et des enzymes de réparation (Branzei et Foiani, 2008).

Certains composés peuvent intervenir sur divers mécanismes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN. Ainsi, il a été observé, *in vitro* (Wickramasinghe et Fida, 1994) et dans une étude chez l'Homme (Blount *et al.*, 1997), une réplication incorrecte de l'ADN associée à la déficience en folates.

Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique impliqué dans la régulation de l'expression des gènes, notamment des gènes importants dans le processus de cancérogenèse, tels que les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs (cf. annexe 4b). L'hyperméthylation est stable dans les cellules somatiques, mais instable dans les cellules germinales, de ce fait l'héritabilité des modifications épigénétiques est encore discutée (Cropley *et al.*, 2006 ; Waterland *et al.*, 2007).

Les folates, les vitamines B₆, B₁₂ et le butyrate peuvent agir sur l'état de méthylation de l'ADN (Selhub et Miller, 1992). En particulier, les folates, qui ne peuvent être synthétisés par l'Homme et proviennent exclusivement de l'alimentation, font l'objet de nombreuses études. Chez les rongeurs, il a été observé qu'une déficience en vitamine B₉ est associée à une hypométhylation de l'ADN induisant l'activation de proto-oncogènes ainsi que des réarrangements chromosomiques et une instabilité génétique (Lamprecht et Lipkin, 2003 ; Kim, 2004). Inversement, plusieurs études chez des personnes présentant des adénomes ou carcinomes colorectaux montrent qu'une supplémentation en acide folique induit une augmentation de la méthylation de régions riches en cytosine-phospho-guanine du promoteur de certains gènes, appelées îlots CpG (Cravo *et al.*, 1994 ; Cravo *et al.*, 1998 ; Kim *et al.*, 2001). Ces effets soulignent la complexité de l'action des folates et de l'acide folique (cf. § 3.2.2).

Acétylation des histones

Certains facteurs alimentaires peuvent agir sur l'acétylation des histones, mécanisme épigénétique réversible impliqué dans la régulation de l'expression de gènes : les sulfures d'allyle, le butyrate et les glucosinolates peuvent induire une hyperacétylation des histones associée à une augmentation de l'expression de gènes suppresseurs. C'est le cas, entre autres, du sulforaphane (Juge *et al.*, 2007 ; Dashwood et Ho, 2007). Des études récentes ont montré que le sulforaphane module l'activité des histone-déacétylases à la fois *in vitro*, chez l'animal et chez l'Homme. L'inhibition de ces enzymes est associée à une hyperacétylation des histones. *In vitro*, cet effet est accompagné d'une augmentation de l'expression du gène suppresseur codant la protéine p21^{cip1} et du gène codant la protéine proapoptotique Bax. Pour tous les facteurs cités, l'effet sur l'acétylation des histones semble contribuer à l'inhibition de la prolifération cellulaire.

3.1.2. Facteurs nutritionnels et multiplication ou mort cellulaire

Une cellule initiée n'évoluera en cellule cancéreuse que si elle est exposée à des agents ou des conditions qui entraîneront une expansion clonale. L'expansion clonale des cellules initiées repose sur la prolifération cellulaire, résultante du cycle cellulaire et de l'inhibition de l'apoptose, faisant l'objet d'un contrôle très complexe au niveau de l'organisme, du tissu et de la cellule.

Prolifération cellulaire et apoptose

On considère que les facteurs qui permettent d'entraîner l'arrêt de la prolifération de cellules initiées ou la restauration de l'apoptose empêchant ainsi l'accumulation de cellules altérées, exercent des « effets suppresseurs ».

Plusieurs molécules d'origine alimentaire inhibent la prolifération cellulaire *in vitro* : les polyphénols, les caroténoïdes, le butyrate, les glucosinolates, les sulfures d'allyle ou encore la curcumine. *In vitro*, elles induisent un arrêt du cycle cellulaire au niveau d'un point de contrôle (cf. annexe 3a). Par exemple, le sulforaphane, le disulfure de diallyle et la curcumine induisent un arrêt du cycle en phase G₂/M. Les effets antiprolifératifs des facteurs alimentaires peuvent mettre en jeu des mécanismes différents : les polyphénols inhibent l'expression d'oncogènes tandis que le butyrate, le disulfure de diallyle et le sulforaphane activent l'expression du gène *CDKN1A* codant la protéine inhibitrice du cycle cellulaire, p21^{cip1}.

Outre l'arrêt du cycle cellulaire, certains facteurs alimentaires induisent aussi le processus d'apoptose dans des cellules en culture ou des modèles animaux. C'est le cas de certains polyphénols,

isothiocyanates et composés organosoufrés (Khan *et al.*, 2007). Chez des animaux porteurs de tumeurs traités par les acides gras polyinsaturés (AGPI)* oméga-3 longue chaîne, des travaux ont mis en évidence un ralentissement de la croissance tumorale, lié à une augmentation de l'apoptose intratumorale. Plusieurs études suggèrent un effet synergique sur l'apoptose de la combinaison de plusieurs substances, telles que la quercétine et le resvératrol (Mouria *et al.*, 2002 ; Mertens-Talcott et Percival, 2005), mais il est à noter que ces effets ne sont montrés qu' *in vitro*.

L'activité du facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B), responsable de l'activation de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, est étroitement liée au statut rédox des cellules. En effet, NF- κ B fait partie d'une famille de protéines dimériques (p50/p65). En l'absence de stimulation, NF- κ B est localisé dans le cytoplasme et est associé à son inhibiteur naturel I κ B (inhibitor of NF- κ B). La production d'ERO (H₂O₂, l'anion superoxyde ou le radical hydroxyl) induit la phosphorylation de I κ B α entraînant son ubiquitinylation et sa dégradation par le protéasome. NF- κ B est alors activé et transloqué dans le noyau. A ce stade, de nombreux gènes (environ 200) vont être activés⁸ (Bowie et O'Neill, 2000).

Des études chez l'animal ou sur différents types de lignées cellulaires montrent que de nombreux facteurs, dont l'alcool et l'obésité activent NF- κ B (Aggarwal *et al.*, 2009). A l'inverse, des microconstituants alimentaires incluant une grande variété de polyphénols bloquent l'effet de NF- κ B à des niveaux variés de la cascade de signalisation qu'il induit (Aggarwal et Shishodia, 2006 ; cf. annexe 5) : par exemple, au niveau de kinases (inhibition de I κ K, la kinase de I κ B, par la curcumine et l'EGCG) ; de la phosphorylation induite par le tumor necrosis factor TNF (inhibition par le resvératrol) ; de la relocalisation de NF- κ B (inhibition par le resvératrol) ; ou de la liaison avec les motifs de l'ADN (inhibition de la liaison du complexe p50/p65 avec l'ADN par l'ester phényl-éthyl de l'acide caféique) interférant avec le complexe de transcription.

Communications intercellulaires par les jonctions* communicantes

Les jonctions communicantes jouent un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la réponse adaptative des cellules différenciées et la sénescence. L'altération des communications intercellulaires au niveau des jonctions communicantes intervient dans la cancérogenèse (Trosko et Ruch, 1998). La rupture des communications intercellulaires entre les cellules transformées et les cellules normales environnantes, dès les phases précoces de la cancérogenèse, favoriserait l'isolement des cellules transformées et leur expansion clonale. A l'inverse, lors de l'invasion, la capacité des cellules tumorales à établir des communications avec les cellules du tissu avec lequel elles entrent en contact favoriserait la formation de métastases.

Certains composés des aliments peuvent inhiber les jonctions communicantes *in vitro*. Il s'agit par exemple des HAP et de certains antioxydants tels que le succinate de tocophérol (Chaumontet *et al.*, 2008).

A l'inverse, d'autres composés comme l'acide rétinoïque, la vitamine D, certains caroténoïdes, polyphénols, ou sulfures d'allyle augmentent les communications intercellulaires *in vitro* (Bex *et al.*, 1995 ; Bertram, 1999 ; Trosko et Chang, 2001 ; Huard *et al.*, 2004). De plus, il a été observé *in vitro* et *in vivo* que l'épigallocatechine gallate, issue du thé vert, stabilise les jonctions communicantes (Trosko et Chang, 2001).

Différenciation cellulaire

La différenciation cellulaire permet à une cellule non différenciée d'acquérir les caractéristiques fonctionnelles spécifiques de son type cellulaire au sein d'un tissu donné. Une cellule qui est engagée dans le processus de différenciation cellulaire ne peut se multiplier dans le même temps.

Des études sur cellules embryonnaires ou cellules tumorales en culture ont permis d'observer la capacité de divers facteurs d'origine alimentaire tels que l'acide rétinoïque, la vitamine D, le butyrate et les sulfures d'allyle à induire la différenciation cellulaire (Altucci et Gronemeyer, 2001 ; Lin et White,

⁸ Il s'agit notamment des gènes codant des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, la suppression de l'apoptose, la transformation cellulaire, l'invasion, les métastases, la chimiorésistance, la radiorésistance ou l'inflammation, telles que la cycline D, la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), des métalloprotéases matricielles (MMP), l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), les protéines antiapoptotiques B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) et B-cell lymphoma XL (Bcl-XL), deux facteurs de croissance : le vascular endothelial growth factor (VEGF) et le tumor necrosis factor (TNF).

2004 ; Newmark *et al.*, 1994 ; Lea *et al.*, 1999). Dans le cas de l'acide rétinoïque, cet effet a également été observé chez l'Homme (Mongan et Gudas, 2007). On a également montré que les phyto-estrogènes dans certaines conditions induisent la différenciation des bourgeons terminaux mammaires des souris femelles, ce qui *a priori* pourrait réduire le risque de cancérogenèse mammaire (Lamartinière *et al.*, 1995).

Facteurs de croissance et activités hormonales

Le processus de cancérogenèse est influencé par les facteurs de croissance et les hormones, qui stimulent la prolifération cellulaire. Par exemple, les estrogènes qui se lient aux récepteurs α (RE α) ou β (RE β) peuvent stimuler chez l'animal la croissance des tumeurs mammaires. Les androgènes, quant à eux, sont à l'origine de la synthèse extra-gonadale des estrogènes *via* l'aromatase* du tissu adipeux.

Des facteurs alimentaires ou l'état nutritionnel peuvent modifier la synthèse de facteurs de croissance, comme l'insulin like growth factor 1 (IGF-1), ou la synthèse d'hormones et/ou le contrôle de l'activité hormonale. C'est le cas notamment de l'activité physique. Par exemple, la réduction du risque de cancers hormono-dépendants (sein, endomètre) associée à l'activité physique et mise en évidence dans les études d'observation pourrait s'expliquer par une diminution de la production endogène d'estrogènes, l'augmentation des taux de sex hormone-binding globulin (SHBG), et une diminution des taux circulants d'insuline et d'IGF-1 (Fridenreich et Orenstein, 2002). Par ailleurs, chez la souris, le jeûne permet de diminuer le niveau d'IGF-1 et d'augmenter celui de son récepteur. La diminution du taux circulant d'IGF-1 résultante est associée à une inhibition de la croissance tumorale chez l'animal en situation de restriction calorique (Heber et Cohen, 2006). De même, la curcumine pourrait exercer un effet protecteur en inhibant la phosphorylation du récepteur à l'epidermal growth factor (EGF), ainsi que la phosphorylation des extracellular signal-regulated kinases 1 et 2 dans les cellules tumorales mammaires.

Diverses molécules telles que les phyto-estrogènes peuvent perturber les régulations hormonales. En effet, ces derniers possèdent une activité estrogénomimétique (identifiée par les tests *in vivo* agréés) et de ce fait peuvent favoriser la croissance tumorale (Allred *et al.*, 2001). La consommation d'alcool est par ailleurs corrélée avec un taux élevé d'estrogènes circulants chez la femme (Maskarinec *et al.*, 2006). Enfin, l'obésité, facteur de risque pour de nombreux cancers, est associée à diverses modifications hormonales chez l'Homme (augmentation des concentrations circulantes en estrogènes, en leptine* ; diminution des taux sanguins d'adiponectine*). Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (Renehan *et al.*, 2006), et sur des tumeurs mammaires humaines (Jardé *et al.*, 2008), suggèrent que ces dérégulations hormonales liées à l'obésité favorisent le processus de cancérogenèse et notamment la prolifération des cellules.

Les isoflavones et les entérolignanes (phyto-estrogènes) ont une structure chimique comparable à celle des estrogènes. Cependant, la fixation sur les récepteurs, par laquelle passe l'activité estrogénomimétique, est imparfaite, de sorte que suivant la dose et le tissu concerné, la fixation au récepteur entraînera un effet agoniste ou antagoniste (Afssa-Afssaps, 2005). Par ailleurs, les phyto-estrogènes ont une plus grande affinité pour le récepteur RE β que pour le récepteur RE α . L'expression du RE β est nécessaire à la différenciation du tissu prostatique, ce qui pourrait expliquer l'effet bénéfique des isoflavones observé chez l'Homme vis-à-vis du cancer de la prostate (Imamov *et al.*, 2004). De plus, les isoflavones inhibent *in vitro* l'activité 5- α réductase impliquée dans l'hydroxylation de la testostérone et dont on suppose qu'elle joue un rôle clé dans la différenciation sexuelle mâle et dans l'apparition de tumeurs bénignes ou malignes de la prostate (Afssa-Afssaps, 2005). Dans les modèles cellulaires de cancers hormono-dépendants, les lignanes et les isoflavones entrent en compétition avec les estrogènes pour les récepteurs RE β .

Une évaluation bénéfice-risque des aliments contenant des isoflavones est actuellement en cours à l'agence européenne de sécurité des aliments.

Inflammation

L'inflammation est une réponse physiologique à une agression (infection microbienne, particules étrangères, traumatisme) qui accompagne la réponse immunitaire et favorise le renouvellement cellulaire. Si l'inflammation se prolonge, elle peut créer des lésions et donner lieu à diverses pathologies. En particulier, l'inflammation chronique a été associée aux processus de promotion et de progression tumorales (Krishnamoorthy et Honn, 2006).

L'alimentation peut être source de facteurs proinflammatoires ou de facteurs anti-inflammatoires.

Certains facteurs peuvent favoriser le processus d'inflammation. La consommation chronique d'alcool en excès favoriserait l'inflammation au niveau hépatique, en augmentant la production locale d'acétaldéhyde, qui conduirait à des altérations morphologiques et fonctionnelles des cellules susceptibles d'induire une réponse inflammatoire (Seitz et Stickel, 2006). Plus récemment, il a été montré *in vivo* chez le rat que la production d'acétaldéhyde par le microbiote colique provoquerait une fragilisation de la paroi du côlon propice au passage dans le sang des toxines bactériennes (Ferrier *et al.*, 2006). Les AGPI oméga-6 sont susceptibles d'induire des processus inflammatoires par la voie métabolique des cyclo-oxygénases dont le substrat est l'acide arachidonique, synthétisé dans l'organisme à partir de l'acide linoléique. Mais, contrairement à ce qui est observé dans les expérimentations animales, les études épidémiologiques ne suggèrent pas d'augmentation de risque de cancer lié aux apports d'acides gras oméga-6, sauf dans le cas d'apport insuffisant d'acides gras oméga-3 (Gerber *et al.*, 2005).

A l'inverse, d'autres facteurs peuvent inhiber le processus d'inflammation. Par exemple, les AGPI de la série oméga-3 à longue chaîne joueraient le rôle de compétiteur de l'acide arachidonique pour la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), résultant en la production de métabolites moins actifs que les prostaglandines, les leucotriènes issus de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) notamment. Par ailleurs, il a été rapporté que les AGPI oméga-3 longue chaîne inhibaient la transcription de gènes impliqués dans la production de cytokines proinflammatoires (De Caterina et Massaro, 2005). Deux études chez l'Homme montrent l'interaction des AGPI oméga-3 longue chaîne avec les voies métaboliques de l'inflammation. L'une porte sur la réduction du risque de cancer colorectal pour le plus fort quintile d'apport en AGPI oméga-3 longue chaîne seulement chez les sujets ne prenant pas d'aspirine, anti-inflammatoire non-stéroïdien qui peut masquer les effets des AGPI oméga-3 longue chaîne (Hall *et al.*, 2007). L'autre porte sur la réduction de risque de cancer de la prostate observée chez les sujets présentant un polymorphisme du gène COX-2 résultant en une augmentation de l'activité enzymatique de la protéine COX-2 (Hedelin *et al.*, 2007). L'alimentation peut également apporter des anti-inflammatoires non-stéroïdiens naturels comme la curcumine, qui inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique, au niveau du gène COX-2 *via* l'inhibition de la fixation du récepteur NF- κ B sur les éléments de réponse du promoteur (Aggarwal et Shishodia, 2006).

3.1.3. Facteurs nutritionnels et devenir tumoral

Les fonctions évoquées ci-dessous (angiogenèse, invasion tissulaire, formation des métastases, défenses immunitaires) interviennent généralement dans les phases tardives du développement des cancers. Toutefois, tant que le cancer n'est pas cliniquement diagnostiqué, les modulations nutritionnelles de ces fonctions relèvent encore de la prévention primaire.

Angiogenèse

Pour progresser en volume, une tumeur devra acquérir la capacité d'induire l'angiogenèse. A ce jour, de nombreuses protéines ont été identifiées chez l'Homme comme des activateurs de l'angiogenèse, parmi celles-ci, l'EGF, le fibroblast growth factor (FGF), l'interleukine 8 (IL-8), le platelet-derived epidermal growth factor, le transforming growth factor α (TGF α), le vascular endothelial growth factor (VEGF), ainsi que des petites molécules comme l'adénosine, la prostaglandine E et le tétrahydrofolate (THF) (Folkman, 2003). A la suite de nombreuses études *in vitro*, VEGF et FGF β apparaissent être les plus importants facteurs responsables de la croissance tumorale et sont produits par de nombreux types de cellules cancéreuses, ainsi que par les cellules normales (Aggarwal et Shishodia, 2006). L'IL-8 est une chimiokine* qui stimule le chimiotactisme des cellules endothéliales et l'angiogenèse *in vivo* chez le rat et dans les cellules endothéliales vasculaires ombilicales humaines (cellules HUVEC) (Koch *et al.*, 1992). Des niveaux élevés d'IL-8 ont été détectés dans de nombreuses tumeurs.

Les polyphénols alimentaires comme la curcumine, le resvératrol, la quercétine, les polyphénols du thé vert, la théaflavine, la génistéine, et la capsaïcine ont pour cibles des chimiokines. Au niveau expérimental chez l'animal, un des premiers composés identifiés comme ayant une activité antiangiogénique et antitumorale est l'EGCG (Cao et Cao, 1999). A ce jour, plus de 20 composés, essentiellement des flavonoïdes et des isoflavones, ont été identifiés comme pouvant moduler le processus angiogénique. Chez la souris *nude*, les AGPI oméga-3 semblent freiner l'angiogenèse

(Rose et Connolly, 2000). La curcumine, la quercétine, le resvératrol peuvent inhiber le facteur angiogénique VEGF dans les cellules tumorales en culture.

Des études précliniques montrent que la restriction calorique réduit la densité des vaisseaux dans les pathologies pré-malignes et malignes mammaires (Thompson *et al.*, 2004). L'activité physique augmente le niveau d'inhibiteur du VEGF endogène circulant chez les personnes en bonne santé, ce qui entraînerait la diminution du VEGF plasmatique (Bailey *et al.*, 2006).

Invasion tissulaire et formation de métastases

L'invasion tissulaire et la formation de métastases nécessitent que les cellules tumorales acquièrent la capacité à migrer vers d'autres tissus et à les envahir. Ceci implique le changement de certaines fonctions cellulaires (adhésion cellulaire) et la modification de l'expression de certains gènes tels que ceux codant des métalloprotéinases dégradant la matrice extracellulaire (MMP) ou des molécules d'adhésion (Yilmaz *et al.*, 2007).

In vitro, l'EGCG, le resvératrol, la quercétine, la curcumine, et la génystéine peuvent inhiber une ou plusieurs MMP. La quercétine inhibe la formation de métastases chez des souris porteuses de tumeurs pancréatiques (Mouria *et al.*, 2002) ; de même, la vitamine E peut inhiber la formation de métastases chez la souris porteuse de tumeurs mammaires (Hahn *et al.*, 2006).

Le resvératrol inhibe la phosphorylation de la VE-cadhérine (protéine d'adhésion vasculaire endothéliale) et de la bêta-caténine dans des cellules humaines de veine ombilicale HUVEC (Lin *et al.*, 2003). Il inhibe l'expression d'une molécule d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1) induite par le TNF dans les cellules HUVEC (Bertelli *et al.*, 2001), de même que les changements de perméabilité endothéliale dépendante du TNF chez les souris (Fulgenzi *et al.*, 2001).

Défenses immunitaires

Les études menées dans des modèles animaux ou chez l'Homme indiquent que le système immunitaire peut intervenir sur le processus de la cancérogenèse de plusieurs manières : élimination de virus oncogènes, élimination de pathogènes avant l'établissement d'une inflammation favorable à la cancérogenèse, identification et élimination des cellules tumorales, etc. (Swann et Smyth, 2007).

Des études ont montré que les facteurs nutritionnels peuvent moduler certaines fonctions immunitaires, elles-mêmes susceptibles de jouer un rôle dans ce processus. C'est le cas, par exemple, de plusieurs vitamines (A, B₆, B₁₂, C, D, E) et micronutriments (zinc, sélénium, cuivre, fer) (Wintergerst *et al.*, 2007 ; Maggini *et al.*, 2007). Par exemple, plusieurs études menées chez des enfants ont mis en évidence que leur statut en vitamine A et en zinc avait des répercussions sur certains acteurs de leur réponse immunitaire. Les déficiences en vitamine A et en zinc ont été associées à une diminution de la production de certaines cytokines (Wieringa *et al.*, 2004). De plus, une étude d'intervention a montré qu'une supplémentation en vitamine A et en zinc chez l'enfant initialement déficient était associée à une augmentation de la réponse proliférative des lymphocytes (Kramer *et al.*, 1993). De même, de nombreux essais cliniques ont montré que la vitamine E, entre autres, était capable de moduler des paramètres immunologiques tels que les taux sériques de neutrophiles, de leucocytes, de cytokines, etc. (Webb et Villamor, 2007).

En revanche, à ce jour, l'implication de ces effets biologiques dans la cancérogenèse n'a pas été examinée.

3.2. Illustration de la complexité de l'interaction entre facteurs nutritionnels et cancer

A mesure que les recherches progressent, la communauté scientifique mesure la complexité de la cancérogenèse, d'une part, des facteurs nutritionnels, d'autre part, et de leurs interactions. Il en résulte la nécessité de prendre en compte, autant que possible, un grand nombre de paramètres et de tenter de les appréhender dans leur globalité.

La relation entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer est parfois difficile à mettre en évidence, pour diverses raisons.

Elle peut dépendre d'une interaction entre ce facteur et des facteurs propres à l'individu, qui peuvent passer inaperçus si l'étude porte sur la population générale. Par exemple, le polymorphisme génétique des enzymes de phase II est déterminant dans la cancérogénicité des AAH (cf. 3.1.1) ; le microbiote colique participe à la réactivation de composés cancérogènes (IQ) (cf. 3.1.1.) ; l'effet du surpoids et de l'obésité sur le risque de cancer du sein dépend du statut ménopausique (Clavel-Chapelon et Gerber, 2002).

Elle peut être différente selon qu'il y a eu ou non une exposition à des facteurs de risque. Par exemple, dans le cas du cancer du côlon, pour lequel l'effet des fruits et légumes a été jusqu'à présent controversé, une interaction significative avec le tabagisme a été identifiée. Les résultats de l'étude EPIC, qui devront être confirmés, montrent que la consommation de fruits et légumes combinés, ainsi que la consommation de légumes, sont associées à une diminution significative du risque de cancer du côlon chez les non-fumeurs et les ex-fumeurs, et à une augmentation du risque du cancer du côlon chez les fumeurs (Van Duijnhoven *et al.*, 2009).

Les exemples qui suivent montrent l'intérêt de confronter les résultats de différentes approches pour mieux comprendre les interactions entre facteurs nutritionnels et cancer. Ces exemples soulignent l'importance de ne pas tirer des conclusions hâtives à partir d'observations isolées.

3.2.1. Cas de la restriction calorique

La restriction calorique correspond à une réduction des apports énergétiques. Ce protocole réduit expérimentalement l'apparition de tumeurs chez les rongeurs (Tannenbaum et Silverstone, 1949) et augmente leur longévité. Plusieurs mécanismes d'action possibles ont été évoqués. Par exemple, la restriction calorique supprime les effets procancérogènes de nombreux composés dans des modèles animaux de cancérogenèse. Elle diminue la production d'ERO et donc l'exposition de l'ADN à ces espèces réactives et augmente la réparation de l'ADN (Heydari *et al.*, 2007). Elle entraîne une diminution de la prolifération cellulaire (Hursting *et al.*, 2003). Elle diminue les taux circulants d'insuline et d'IGF-1 chez le rat (Zhu *et al.*, 2005). Elle inhibe la progression du cycle cellulaire dans les tumeurs mammaires de rongeurs (Thompson *et al.*, 2003). A l'opposé, une augmentation du niveau de glucose associée à une augmentation de prise calorique augmente la synthèse d'ADN et le niveau de cyclines et de cyclin-dépendent kinases (Bohnsack et Hirschi, 2004).

Les protocoles mis en oeuvre chez l'animal ne sont pas transposables à l'Homme, que ce soit dans un objectif de recherche ou de prévention. En effet, les restrictions sont trop intenses et trop longues et exposent à des risques sanitaires.

3.2.2. Cas des folates et de l'acide folique

Des études d'observation ont suggéré un effet protecteur des folates vis-à-vis des cancers (côlon et sein notamment), en particulier dans les cas d'une consommation élevée d'alcool (Rohan *et al.*, 2000 ; La Vecchia *et al.*, 2002 ; Gerber *et al.*, 2003). En 2003, dans son évaluation d'un programme pilote d'enrichissement de la farine en vitamines B en France (Afssa, 2003b), l'Afssa avait évoqué l'effet potentiel des folates sur la diminution du risque de cancer colorectal et de cancer du sein.

Cependant, de récentes publications ont appelé l'attention sur des résultats contradictoires. De faibles taux plasmatiques de folates, liés au polymorphisme génétique de la méthyltétrahydrofolate réductase, MTHFR (644C→T), étaient associés à une réduction du risque de cancer du côlon (Van Guelpen *et al.*, 2006). Dans une étude prospective portant sur 25 400 femmes, la supplémentation en acide folique (au moins 400 µg/jour) ou la supplémentation plus l'apport nutritionnel (au moins 853 µg/jour), augmentait significativement le risque relatif du cancer du sein (Stolzenberg-Solomon *et al.*, 2006). Dans un essai d'intervention randomisé et contrôlé utilisant l'acide folique pour la prévention des adénomes colorectaux, la supplémentation en acide folique (1 mg/jour) était significativement associée à un risque augmenté d'apparition de multiples adénomes colorectaux et de lésions avancées, et à une incidence augmentée d'autres cancers, essentiellement le cancer de la prostate (Cole *et al.*, 2007).

Le métabolisme des folates peut expliquer ces observations contradictoires : le méthylène-THF stabilise l'ADN (expliquant son rôle protecteur) mais aussi favorise la croissance tumorale dans des modèles animaux (Song *et al.*, 2000a ; Song *et al.*, 2000b ; Lindzon *et al.*, 2007). Puis, il subit la

réduction en méthyl-folate sous l'action de MTHFR. Il devient ainsi un donneur de méthyle, qui peut conduire à l'hyperméthylation des îlots CpG du promoteur des gènes suppresseurs de tumeur, les inactivant et ouvrant la voie de la promotion tumorale. En outre, il a été montré chez des rats âgés que la supplémentation en acide folique entraîne une instabilité génétique (Choi *et al.*, 2003). Il semble ainsi, comme cela a été le cas avec le β -carotène, que chez des sujets qui portent des cellules précancéreuses ou cancéreuses, la supplémentation en acide folique favoriserait la sélection et la prolifération de ces cellules tumorales en induisant une instabilité de l'ADN. Dans le cas des folates et de l'acide folique, une analyse bénéfice-risque* serait donc nécessaire.

En 2009, le groupe de travail de coopération scientifique de l'EFSA (groupe ESCO) a évalué la nécessité éventuelle d'une révision des niveaux maximaux tolérables en acide folique pour tous les groupes de population. Il a notamment examiné la relation entre l'acide folique et le risque de cancer et a conclu que les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre une évaluation quantitative complète.

3.2.3. Cas des antioxydants

Au plan épidémiologique, le β -carotène a tout d'abord été considéré comme protecteur, étant donnée la relation inverse régulièrement observée entre l'apport ou le taux sanguin de β -carotène et le risque de cancer du poumon (Ziegler *et al.*, 1996). Toutefois, deux aspects n'ont pas été pris en compte : d'une part, de par sa présence dans de nombreux fruits et légumes, il est le marqueur d'une consommation élevée de produits végétaux ; d'autre part, il est dégradé chez les fumeurs, ce qui en fait un marqueur d'exposition aux composés cancérigènes du tabac, sans que cela n'implique un effet protecteur (Gerber *et al.*, 2000).

Les études d'intervention Physicians Health Study, ATBC et CARET utilisant le β -carotène à des doses supra-nutritionnelles de 20 à 30 mg/jour (Cook *et al.*, 2000 ; The ATBC group, 1994 ; Omenn *et al.*, 1996) ont apporté un éclairage nouveau (Druesne-Pecollo *et al.*, 2010). Dans la première, conduite chez des médecins parmi lesquels le tabagisme était inférieur à 10 %, le β -carotène n'a eu aucun effet sur l'incidence du cancer du poumon, renvoyant aux hypothèses de marqueur d'apport de fruits et légumes et/ou d'exposition. Les cohortes des études ATBC et CARET étaient constituées de sujets ayant été exposés à des cancérigènes environnementaux (tabac et amiante). Dans ces deux études, le risque de cancer du poumon a été significativement augmenté chez les sujets supplémentés en β -carotène. D'autres résultats montrent, par ailleurs, que cet antioxydant peut devenir pro-oxydant au contact des radicaux libres de la fumée de tabac (Omaye *et al.*, 1997). Il peut alors favoriser la signalisation intracellulaire impliquant le facteur de transcription NF- κ B, favorable à la multiplication des cellules transformées. Par ailleurs, *via* l'activation des enzymes de phase I du métabolisme des xénobiotiques, le β -carotène exerce *in vitro* un effet pro-oxydant lié à la production de radicaux libres et un effet co-cancérigène en augmentant l'activation de procancérigènes du tabac en molécules cancérigènes (Paolini *et al.*, 2003).

Depuis, d'autres études ont confirmé ces résultats : dans l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N, l'apport alimentaire en β -carotène est associé, chez les femmes non-fumeuses, à une diminution de l'incidence des cancers dont le tabac est facteur de risque reconnu, alors qu'un apport élevé en β -carotène, notamment par des suppléments, est associé à une augmentation du risque chez les fumeuses (Touvier *et al.*, 2005).

De même, pour d'autres localisations, certains résultats issus d'autres études d'intervention ont suggéré ou montré qu'une supplémentation en β -carotène, même à dose nutritionnelle, peut augmenter le risque de cancer. Dans l'étude SU.VI.MAX, la supplémentation quotidienne avec 6 mg de β -carotène en combinaison avec d'autres micronutriments (30 mg de vitamine E, 20 mg de zinc et 100 μ g de sélénium) tendait à augmenter le risque de cancer de la prostate, chez les hommes présentant un taux de PSA (prostate specific antigen) élevé (≥ 3 μ g/L) avant l'intervention nutritionnelle (Meyer *et al.*, 2005). La même étude a également montré une augmentation du risque de cancer de la peau chez les femmes supplémentées (Herberg *et al.*, 2007). Ainsi, des compléments alimentaires à base d'antioxydants, incluant le β -carotène, délivrés à des sujets susceptibles de présenter des cellules pré-cancéreuses pourraient favoriser la croissance tumorale.

Par ailleurs, certaines études d'intervention (Linxian et SU.VI.MAX) utilisant le β -carotène à des doses plus proches des doses nutritionnelles (respectivement 15 et 6 mg/jour), en association avec d'autres antioxydants, sur des populations ou sous-populations déficientes en β -carotène ou micronutriments, non exposées à des cancérogènes environnementaux, mettent en évidence des effets protecteurs vis-à-vis du risque de cancer (Blot *et al.*, 1993 ; Hercberg *et al.*, 2004). Ces observations suggèrent également que l'effet protecteur du β -carotène se révélerait en association avec d'autres antioxydants et dans des populations déficientes. Ceci serait cohérent avec les observations *in vitro* (cf. § 3.1.2) et avec les résultats d'une étude épidémiologique prospective (Yong *et al.*, 1997).

La vitamine E a également été impliquée dans la progression et/ou la croissance tumorale. Elle est associée au risque, au caractère de gravité du cancer du sein et à une plus faible survie des patientes (Gerber *et al.*, 1989, Gerber *et al.*, 1996 ; Saintot *et al.*, 2002). Par ailleurs, l'étude d'intervention SELECT utilisant la vitamine E et le sélénium en prévention du cancer de la prostate a été arrêtée du fait de l'augmentation du risque de cancer de la prostate (proche de la significativité) dans le bras de l'étude recevant la vitamine E (Lippman *et al.*, 2009).

De plus, les résultats de l'étude d'intervention Physicians' Health Study II ont récemment confirmé que la supplémentation en vitamine E ou en vitamine C ne réduit pas le risque de cancer, qu'il s'agisse des cancers dans leur globalité ou bien de sites de cancer en particulier (Gaziano *et al.*, 2009).

Enfin, une méta-analyse récente portant sur les essais d'intervention réalisés avec des antioxydants a montré une augmentation de la mortalité associée à une supplémentation en β -carotène, en vitamine A et en vitamine E (Bjelakovic *et al.*, 2008).

Comme le montrent les divers exemples mentionnés ci-dessus, l'effet protecteur des antioxydants suggéré par les études d'observation et les études mécanistiques est rarement retrouvé, uniquement dans des situations particulières d'apport modéré et de déficit. Au contraire, dans certaines conditions, la supplémentation a augmenté le risque de cancer (dose excessive, sous-populations à risque). Dans une perspective plus globale, il est donc important de souligner que la supplémentation en antioxydants, microconstituants ou micronutriments pourrait présenter plus de risques que de bénéfices.

3.2.4. Cas de la vitamine D

La relation entre vitamine D et cancer du sein a été examinée principalement par des études épidémiologiques d'observation. Une méta-analyse récente incluant six études de cohorte a montré une diminution significative du risque de cancer du sein chez les femmes ayant les apports les plus élevés en vitamine D (Chen *et al.*, 2010). Toutefois, deux études de cohorte publiées récemment et non incluses dans cette méta-analyse n'observent pas d'association (Kuper *et al.*, 2009 ; Edvardsen *et al.*, 2010). Par ailleurs, à partir de quatre études cas-témoins nichées dans des cohortes, deux méta-analyses ont montré une absence d'association entre le taux sérique en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) et le risque de cancer du sein (Yin *et al.*, 2010 ; Gandini *et al.*, 2010). Postérieurement à ces deux méta-analyses, trois études cas-témoins nichées ont été publiées, observant une diminution du risque de cancer du sein associée aux taux sériques de 25(OH)D, significative dans deux études sur trois (Rejnmark *et al.*, 2009 ; Almquist *et al.*, 2010 ; Engel *et al.*, 2010). Qu'il s'agisse des apports ou des taux sériques en vitamine D, les résultats issus de ces études d'observation doivent donc être réévalués dans leur ensemble.

Une seule étude d'intervention a été mise en œuvre jusqu'à présent (Chlebowski *et al.*, 2008). Elle montre une absence d'association entre le risque de cancer du sein et la supplémentation quotidienne pendant 7 ans en vitamine D3 (400 IU) et calcium (1000 mg).

Le CIRC a évalué en 2008 la relation entre le statut en vitamine D et les cancers dans une revue exhaustive des données scientifiques existantes sur ce sujet (IARC, 2008). Ce rapport visait en particulier à répondre à la question de savoir si le statut en vitamine D est un marqueur de l'état de santé général et de certaines maladies chroniques ou un facteur modifiant le risque de cancers. Les conclusions de ce rapport soulignent que pour répondre à cette question, il est nécessaire de disposer de résultats d'études d'intervention randomisées.

Avant de mettre en œuvre de nouvelles études d'intervention, il apparaît nécessaire de réaliser des études d'observation pour clarifier l'interaction entre la vitamine D et d'autres facteurs tels que le statut

en calcium, le statut ménopausique, l'ethnie, certains polymorphismes génétiques (pour le récepteur de la vitamine D et la protéine de liaison de la vitamine D), l'exposition solaire...

A côté des résultats concernant le cancer du sein, les résultats concernant les autres cancers doivent être pris en compte, notamment ceux en faveur d'une augmentation de risque, comme c'est actuellement le cas pour le cancer du pancréas. En effet, une récente étude cas-témoins nichée, poolée à partir des résultats issus de huit cohortes, montre que le risque de cancer du pancréas augmente chez les sujets (hommes et femmes) ayant les taux sériques les plus élevés (Stolzenberg-Solomon et al., 2010).

- Les observations réalisées sur modèles cellulaires, animaux ou chez l'Homme montrent que de nombreux facteurs nutritionnels sont capables d'agir sur des voies biologiques impliquées dans la cancérogenèse.
- Les effets des facteurs nutritionnels participent aux mécanismes potentiellement protecteurs ou délétères qui modulent la cancérogenèse.
- Des facteurs nutritionnels peuvent intervenir soit directement sur la cellule (génome, cycle de vie), soit via le métabolisme des xénobiotiques ou l'environnement biochimique ou hormonal de la cellule, soit sur l'angiogenèse ou les défenses immunitaires.
- La relation entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer chez l'Homme est parfois difficile à mettre en évidence dans les études en population générale, du fait de l'interaction avec d'autres facteurs tels que les polymorphismes génétiques, l'activité du microbiote colique, le statut ménopausique ou l'exposition à des facteurs cancérogènes (tabac).
- Lorsqu'on examine les données disponibles pour un facteur donné (vitamine B9, β -carotène, vitamine E, etc.), on peut constater des effets ambivalents qui illustrent la complexité de l'interaction entre ces facteurs nutritionnels et le développement d'un cancer.
- Pour les microconstituants dont la biodisponibilité est faible ou inconnue, les données in vitro ne peuvent pas être extrapolées à l'Homme.
- De nombreux exemples confirment l'importance de confronter les résultats de différentes approches pour mieux comprendre les interactions entre facteurs nutritionnels et cancer et soulignent l'importance de ne pas tirer des conclusions hâtives à partir d'observations isolées.
- Les expertises collectives ne permettent toutefois pas toujours de donner lieu à la caractérisation du niveau de preuve, comme dans le cas de la vitamine D par manque de données, notamment d'intervention, permettant de confirmer les données issues des études d'observation.

4. Facteurs avérés, recommandations actuelles, pertinence

Malgré la complexité des relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancer et l'existence de freins à l'avancée des connaissances, de nombreuses données provenant d'études épidémiologiques et mécanistiques sont disponibles. A partir de l'ensemble de ces études, les relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancer ont été évaluées et leurs niveaux de preuve qualifiés dans le cadre de l'expertise collective internationale menée par le WCRF et l'AICR. Les principales conclusions du rapport WCRF/AICR (2007) concernent les facteurs nutritionnels pour lesquels les relations avec le risque de cancer ont été qualifiées de convaincantes ou de probables (cf. tableau 3).

A partir de ces conclusions, le WCRF et l'AICR ont émis des recommandations dans une perspective mondiale, c'est-à-dire pouvant s'appliquer à des populations ayant des habitudes alimentaires variées et une exposition variable aux facteurs nutritionnels modulant le risque de cancers. Dans chaque pays, il convient donc de repérer les facteurs auxquels la population est majoritairement sur-exposée (facteurs de risque) ou sous-exposée (facteurs protecteurs). Pour la France, les données d'exposition sont principalement issues des études ENNS (USEN, 2007) et INCA 2 (Afssa, 2009).

Les facteurs nutritionnels présentant un intérêt dans le cadre de la prévention des cancers en France et faisant l'objet de recommandations, sont présentés ci-après. Pour chacun d'eux, sont mentionnées les conclusions du rapport WCRF/AICR (2007) (données épidémiologiques, mécanismes biologiques et niveau de preuve de la relation), les données d'exposition et les recommandations de santé publique émises pour la population française (NACRe/INCa/DGS, 2009).

La pertinence de ces facteurs dans le cadre de la prévention nutritionnelle des cancers est d'autant plus importante qu'ils cumulent plusieurs des critères suivants :

- le niveau de preuve de la relation avec le cancer considéré est élevé (convaincant) ;
- plusieurs localisations de cancers sont concernées ;
- l'incidence des cancers concernés est élevée ;
- l'amplitude de l'effet pour la localisation de cancer considérée est élevée ;
- l'exposition au facteur dans la population est élevée ;
- des effets indirects s'ajoutent aux effets directs.

Tableau 3 : Relations probables et convaincantes entre facteurs nutritionnels et risque de cancer, extraites du rapport du WCRF/AICR (2007)

AUGMENTATION DU RISQUE ^a		
Facteur nutritionnel	Localisation du cancer	Niveau de preuve
Boissons alcoolisées	Bouche, pharynx, larynx, oesophage, côlon-rectum chez l'homme	Convaincant
	Sein chez la femme (pré- et post-ménopause)	
	Foie, côlon-rectum chez la femme	Probable
Surpoids et obésité	Œsophage, pancréas, côlon-rectum, sein (post-ménopause), endomètre, rein	Convaincant
	Vésicule biliaire	Probable
Excès d'adiposité abdominale	Côlon-rectum	Convaincant
	Pancréas, sein (post-ménopause), endomètre	Probable
Taille à l'âge adulte ^b	Côlon-rectum, sein (post-ménopause)	Convaincant
	Pancréas, sein en pré-ménopause, ovaire	Probable
Prise de poids au cours de la vie adulte	Sein (post-ménopause)	Probable
Poids de naissance élevé	Sein (pré-ménopause)	Probable
Viande rouge	Côlon-rectum	Convaincant
Charcuterie	Côlon-rectum	Convaincant
Aflatoxines ^c	Foie	Convaincant
Arsenic dans l'eau potable	Poumon	Convaincant
	Peau	Probable
Supplémentation en β -carotène	Poumon	Convaincant
Aliments et produits salés	Estomac	Probable
Sel	Estomac	Probable
Poisson salé à la cantonaise ^d	Naso-pharynx	Probable
Alimentation riche en calcium	Prostate	Probable
Maté ^e	Œsophage	Probable
DIMINUTION DU RISQUE		
Facteur nutritionnel	Localisation du cancer	Niveau de preuve
Activité physique	Côlon-rectum	Convaincant
	Sein (post-ménopause), endomètre	Probable
Allaitement	Sein (pré- et post-ménopause)	Convaincant
Légumes non féculents	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac	Probable
Légumes de la famille des alliums ^f	Estomac	Probable
Ail	Côlon-rectum	Probable
Fruits	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, poumon, estomac	Probable
Aliments contenant des fibres ^g	Côlon-rectum	Probable
Aliments contenant de l'acide folique ^g	Pancréas	Probable
Aliments contenant des caroténoïdes ^g	Bouche, larynx, pharynx, poumon	Probable
Aliments contenant du β -carotène ^g	Œsophage	Probable
Aliments contenant du lycopène ^g	Prostate	Probable
Aliments contenant de la vitamine C ^g	Œsophage	Probable
Aliments contenant du sélénium ^g	Prostate	Probable
Lait	Côlon-rectum	Probable
Supplémentation en calcium ^h	Côlon-rectum	Probable
Supplémentation en sélénium ^h	Prostate	Probable
Surpoids et obésité	Sein (pré-ménopause)	Probable

Précisions concernant certaines relations du tableau :

^a Parmi ces facteurs, la consommation de boissons alcoolisées, les aflatoxines et l'arsenic dans l'eau de boisson ont aussi fait l'objet d'une évaluation par le CIRC. Selon la méthodologie et la nomenclature du CIRC, ils sont tous les trois classés « cancérogènes pour l'Homme » (cf. annexe 2).

^b Au-delà des facteurs génétiques, l'alimentation pendant la vie fœtale, l'enfance et l'adolescence influence la taille à l'âge adulte.

^c Les aflatoxines sont des mycotoxines, c'est-à-dire des toxines produites par des moisissures (*Aspergillus flavus*) qui se développent sur différentes denrées alimentaires (céréales, arachides, pistaches, figues, raisins secs, etc.) en cours de culture ou de stockage, dans certaines conditions climatiques favorables.

^d Poisson conservé par un procédé de salaison utilisant une quantité modérée de sel et se caractérisant par un degré de fermentation important pendant le processus de séchage. Ce type de poisson est traditionnellement consommé dans le sud de la Chine, à Taiwan, en Malaisie et à Singapour.

^e Infusion à base de yerba maté consommée brûlante à l'aide d'une paille, traditionnellement dans certains pays d'Afrique Australe, d'Amérique du sud, du Proche-Orient, et en Turquie.

^f La famille des alliums comprend notamment l'ail, l'oignon, le poireau, l'échalote, la ciboulette.

^g Il s'agit ici des aliments sources du constituant considéré.

^h Etant donné les effets délétères de la supplémentation en β -carotène, la supplémentation en calcium et en sélénium, ne fait pas l'objet de recommandations.

4.1. Boissons alcoolisées et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre consommation de boissons alcoolisées et augmentation du risque de cancer est jugée convaincante pour les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du côlon-rectum (chez l'homme) et du cancer du sein (en pré- et post-ménopause). Elle est jugée probable pour les cancers du foie et du côlon-rectum (chez la femme) (cf. tableau 3). Selon la localisation du cancer, l'augmentation de risque varie de 9 % (cancer du côlon-rectum) à 168 % (cancers de la bouche, du pharynx et du larynx) par verre consommé par jour. L'augmentation de risque est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour⁹. L'effet dépend de la quantité totale d'alcool consommée et non du type de boisson alcoolisée. Divers mécanismes ont été identifiés. Certains mécanismes sont probablement communs à toutes les localisations de cancers : effet génotoxique de l'acétaldéhyde (principal métabolite de l'alcool) et/ou des radicaux libres résultant de l'activation du cytochrome P450 2E1 ; déficits nutritionnels, notamment en folates et autres vitamines. D'autres mécanismes semblent plus spécifiques de la localisation comme l'exposition directe à l'acétaldéhyde apporté par les boissons alcoolisées et/ou la modification de la perméabilité de la muqueuse favorisant l'absorption d'autres cancérogènes (tabac), dans le cas de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage.

Exposition

En France, la consommation d'alcool a été estimée à 12,9 litres d'alcool pur par habitant de 15 ans et plus en 2006. La consommation française est l'une des plus élevées au monde (6^{ème} rang mondial et 4^{ème} rang européen) (WHO, 2004). Le pourcentage des adultes français consommant des boissons alcoolisées est de 71,2 % ; chez les hommes de 55 à 79 ans, il atteint 91 %, avec une consommation moyenne de 25,4 g d'alcool/jour soit environ 2 verres et demi/jour (Afssa, 2009). Par ailleurs, il a été estimé que 13,7 % des individus âgés de 12 à 75 ans consomment quotidiennement des boissons alcoolisées (Beck *et al.*, 2007). C'est le cas pour environ 6 millions d'adultes, dont 2 millions consomment 3 verres et plus de boissons alcoolisées par jour¹⁰, ce qui représente un réel problème de santé publique (INCa/NACRe, 2007).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« En matière de prévention des cancers, la consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...). Il convient de ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque. En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, il est conseillé de limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation. En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge. Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées. »

Pertinence

Le facteur « boissons alcoolisées » cumule, notamment, un niveau de preuve convaincant pour plusieurs localisations de cancers dont certains sont fréquents (côlon-rectum et sein), une forte amplitude d'effet pour plusieurs localisations (VADS) et une exposition élevée de la population.

4.2. Surpoids, obésité et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre surpoids, obésité et augmentation de risque de cancer est jugée convaincante pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du côlon, du rectum, de l'endomètre, du rein et du sein (en post-ménopause). Elle est jugée probable pour le cancer de la vésicule biliaire (cf. tableau 3). Pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m², selon les localisations de cancers, l'augmentation de risque

⁹ Les pourcentages d'augmentation du risque de cancer proviennent des risques relatifs estimés (cf. note de bas de page n°6) à partir des méta-analyses d'études de cohortes réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007.

¹⁰ Un verre standard de boisson alcoolisée (10 cl de vin, 25 cl de bière, 3 cl de whisky, 3 cl de pastis, 10 cl de champagne...) équivaut à environ 10 g d'alcool pur. La moitié des Français ignore cette équivalence (IREB, 2008).

varie de 8 % (cancer du sein après la ménopause) à 55 % (adénocarcinome de l'œsophage). Les principaux mécanismes mis en jeu sont des dérégulations métaboliques (syndrome métabolique, hyper-insulinémie et/ou résistance à l'insuline) conduisant à la synthèse d'IGF-1 et/ou en des altérations de sa régulation (insulin-like growth factor binding protein), ainsi que des perturbations hormonales concernant l'ensemble des cancers hormono-dépendants (augmentation du taux d'hormones sexuelles actives), ou spécifiquement le cancer du sein (augmentation de l'activité aromatasase dans le tissu adipeux).

Exposition

D'après les données mesurées, le surpoids (obésité exclue) concerne actuellement 31 à 32 % et l'obésité 12 à 17 % de la population adulte française (USEN, 2007 ; Afssa, 2009).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Pour réduire le risque des cancers lié à la surcharge pondérale, il est recommandé de maintenir un poids normal (IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m²). Pour prévenir le surpoids et l'obésité, il est recommandé de : pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...) ; consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes. Une surveillance régulière du poids est conseillée (se peser une fois par mois). Pour les sujets présentant un surpoids (IMC > 25 kg/m²), une obésité (IMC > 30 kg/m²) ou un gain de poids rapide et important à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager. »

Pertinence

Le facteur « surpoids et obésité » cumule, notamment, un niveau de preuve convaincant pour plusieurs localisations de cancers dont certains sont fréquents (côlon-rectum et sein), une amplitude d'effet modérée pour ces localisations et une exposition élevée de la population.

4.3. Viandes rouges, charcuteries et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre consommation de viandes rouges et de viandes transformées (charcuteries) et augmentation de risque de cancer est jugée convaincante pour les cancers du côlon et du rectum (cf. tableau 3). L'augmentation de risque de cancer colorectal est de 29 % par portion de 100 g de viandes rouges consommée par jour et de 21 % par portion de 50 g de charcuteries consommée par jour. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette augmentation : apports de sels nitrés par certaines charcuteries ; production de composés N-nitrosés cancérigènes dans l'estomac et par les bactéries du microbiote colique ; production de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liée à un excès de fer héminique ; production d'amines hétérocycliques liées à la cuisson à forte température.

Exposition

En France, la consommation moyenne de viandes rouges chez l'adulte est de 370 g par semaine (53 g par jour). La consommation moyenne de charcuteries est de 270 g par semaine (38 g par jour) (Afssa, 2008b).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses. Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celle des charcuteries très grasses et/ou très salées. En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, il est conseillé de réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation. »

Pertinence

Le facteur « viandes rouges et charcuteries » cumule, notamment, un niveau de preuve convaincant pour le cancer colorectal, cancer fréquent, un effet modéré pour cette localisation, et une exposition élevée d'une partie de la population.

4.4. Sel, aliments salés et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre consommation de sel, d'aliments salés et augmentation du risque de cancer de l'estomac est jugée probable (cf. tableau 3). Les principaux mécanismes impliqués sont les altérations de la muqueuse gastrique (atrophie et métaplasie* intestinale), et la synergie avec des cancérogènes (composés N-nitrosés) et d'autres facteurs de risque de cancer de l'estomac (infection par *Helicobacter pylori*).

Exposition

En France, chez les adultes, la moyenne des apports totaux en sel est estimée à 8,5 g par jour. Il est estimé qu'actuellement 67 % des hommes et 26 % des femmes ont des apports supérieurs ou égaux à 8 g par jour et près d'un quart des hommes et 5 % des femmes sont de forts consommateurs (apports journaliers supérieurs à 12 g par jour) (USEN, 2007). Dans la population générale, les apports moyens en sel sont de 8,8 g/j chez les hommes et 6,4 g/j chez les femmes (Afssa, 2009).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages...) et l'ajout de sel pendant la cuisson et dans l'assiette. »

Pertinence

Pour le facteur « sel et aliments salés », dont l'effet sur le risque de cancer de l'estomac est jugé probable, l'exposition est élevée dans une partie de la population.

4.5. Compléments alimentaires à base de β -carotène et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre consommation de compléments alimentaires contenant du β -carotène à dose élevée et augmentation du risque de cancer du poumon chez les individus exposés à des facteurs de risque (tabac ou amiante) est jugée convaincante (cf. tableau 3). L'augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs associée à la supplémentation en β -carotène à dose élevée peut être expliquée par les mécanismes suivants : effet co-cancérogène du β -carotène en augmentant l'activation de procancérogènes du tabac en molécules cancérogènes via l'activation des enzymes de phase I du métabolisme des xénobiotiques, effet pro-oxydant lié à l'activation de ces enzymes, associée à la production de radicaux libres.

Exposition

Il a été estimé qu'en France en 2006-2007 environ 21 % des adultes, majoritairement des femmes, ont consommé des compléments alimentaires. Un tiers d'entre eux a consommé un complément alimentaire antioxydant, un autre tiers en a consommé plusieurs. Sur les 218 compléments alimentaires antioxydants recensés, 16 % contiennent du β -carotène (Afssa, 2009).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Ne pas consommer de compléments alimentaires à base de β -carotène. Sauf cas particulier de déficiences et sous le contrôle d'un médecin, la consommation de compléments alimentaires n'est pas recommandée. Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires. »

Pertinence

Pour le facteur « compléments à base de β -carotène » dont le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du poumon, cancer fréquent, l'exposition est non négligeable.

4.6. Activité physique et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre activité physique et diminution du risque de cancers est jugée convaincante pour le cancer du côlon et probable pour le cancer du sein après la ménopause et celui de l'endomètre (cf. tableau 3). Pour le cancer du côlon, la diminution de risque varie de 18 à 29 % selon le type d'activité physique considéré. L'effet bénéfique de l'activité physique sur le risque de cancers pourrait être lié à la diminution des taux circulants de diverses hormones et facteurs de croissance (insuline, IGF-1). D'autres mécanismes semblent plus spécifiques de certaines localisations : accélération du transit intestinal réduisant l'exposition de la muqueuse digestive aux cancérigènes d'origine alimentaire pour le cancer du côlon ; diminution de la concentration d'estrogènes et stimulation de l'immunité pour les cancers du sein en post-ménopause et de l'endomètre. De plus, l'activité physique contribue de manière probable à diminuer le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité, eux-mêmes facteurs de risque de plusieurs cancers.

Exposition

En France, 21 à 37 % des adultes de 18 à 74 ans ne pratiquent pas un niveau d'activité physique équivalent à au moins 30 minutes d'activité modérée par jour au moins 5 jours par semaine (USEN, 2007 ; Beck *et al.*, 2007). De plus, seulement 44 à 46 % des adultes pratiquent un niveau d'activité physique élevé¹¹ (Afssa, 2009 ; Beck *et al.*, 2007).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Pour la prévention des cancers et d'une manière plus générale pour maintenir et améliorer l'état de santé (Inserm, 2008), il est recommandé : de limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision, etc.) ; chez l'adulte, de pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou de pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging ; chez l'enfant et l'adolescent, de pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée, sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport. »

Pertinence

Le facteur « activité physique » cumule, notamment, un niveau de preuve convaincant pour le cancer du côlon, cancer fréquent, un effet modéré pour cette localisation, une exposition insuffisante de la population et des effets indirects via le surpoids et l'obésité.

4.7. Fruits et légumes et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation directe entre consommation de légumes et de fruits et la diminution de risque de cancer est jugée probable pour les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac et du poumon (pour les fruits seulement) (cf. tableau 3). L'effet protecteur des fruits et légumes serait associé à leur teneur en divers micronutriments et microconstituants, capables d'agir sur des mécanismes potentiellement protecteurs : activités antioxydantes, modulation du métabolisme des xénobiotiques, stimulation du système immunitaire, activités antiprolifératives, modulation de la concentration des hormones stéroïdes et du métabolisme hormonal, etc. De plus, la consommation de

¹¹ Dans ces deux études, le niveau d'activité physique élevé est atteint pour le seuil faisant intervenir les 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée habituellement recommandées, mais aussi l'activité physique minimum quotidienne effectuée par la population (tâches quotidiennes habituelles ne correspondant pas aux activités physiques de loisir), le tout avoisinant les 10 000 pas par jour.

légumes contribue de manière probable à diminuer le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité, eux-mêmes facteurs de risque de plusieurs cancers.

Exposition

En France, la consommation de fruits et légumes des adultes est actuellement en moyenne de 283 g par jour (144 g de fruits et 139 g de légumes hors pomme de terre) (Afssa, 2009). Une proportion élevée de la population adulte a une consommation insuffisante de fruits et légumes : 57 % des adultes consomment moins de 5 fruits et légumes par jour et 35 % sont de petits consommateurs (moins de 3,5 portions par jour) (USEN, 2007).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés (quelle que soit la forme : crus, cuits, frais, en conserve ou surgelés) pour atteindre au minimum 400 g par jour. Consommer aussi chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés et les légumes secs. Satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires. »

Pertinence

Le facteur « fruits et légumes » dont l'effet sur plusieurs localisations de cancers est jugé probable, reste un facteur important, car il cumule une exposition insuffisante de la population, des effets indirects via le surpoids et l'obésité, et un intérêt nutritionnel incontestable contribuant à satisfaire de façon optimale les besoins nutritionnels de l'organisme.

4.8. Allaitement et cancers

Conclusions du rapport WCRF/AICR 2007

La relation entre allaitement et diminution du risque de cancer du sein chez la mère est jugée convaincante (cf. tableau 3). Les principaux mécanismes biologiques mis en jeu seraient : la diminution des concentrations sanguines d'hormones sexuelles (estrogènes, androgènes) pendant la période d'aménorrhée liée à l'allaitement, réduisant ainsi, chez les femmes ayant allaité, leur exposition au cours de la vie à ces hormones, facteurs de risque connus du cancer du sein ; l'involution de la glande mammaire en fin de lactation contribuant à l'élimination de cellules porteuses de lésions de l'ADN.

Exposition

Il a été estimé qu'en 2003, en France, 63 % des mères allaitaient leur enfant à la sortie de la maternité avec un taux d'allaitement exclusif de 56 % (Blondel *et al.*, 2005).

Recommandations (NACRe/INCa/DGS, 2009)

« Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, il est recommandé d'allaiter son enfant. Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de six mois. »

Pertinence

Le facteur « allaitement » a un niveau de preuve convaincant pour le cancer du sein, cancer fréquent.

- L'ensemble des données scientifiques disponibles dans le domaine nutrition et cancer a fait l'objet d'une évaluation scientifique collective internationale réalisée par le WCRF et l'AICR en 2007.
- A partir de ces connaissances scientifiques, et en tenant compte de l'exposition de la population française aux différents facteurs, des recommandations adaptées au contexte français ont été élaborées.
- Ces recommandations concernent :
 - des facteurs augmentant le risque de cancer (boissons alcoolisées, surpoids et obésité, viandes rouges et charcuteries, sel et aliments salés, compléments alimentaires à base de β -carotène) ;
 - des facteurs diminuant le risque de cancer (activité physique, fruits et légumes, allaitement).

5. Légitimité de la prévention nutritionnelle des cancers dans une politique globale de santé publique

La prévention nutritionnelle des cancers est légitime car elle répond à plusieurs exigences concernant les niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et cancer, les recommandations qui en découlent, l'impact potentiel de ces recommandations et leur efficacité.

5.1. Arguments pour la prévention nutritionnelle des cancers

5.1.1. Niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancer

Parce qu'elle est une expertise collective internationale mettant en jeu une méthodologie rigoureuse, basée sur la revue systématique de la littérature et sur des méta-analyses réalisées à partir de 7000 articles scientifiques originaux publiés jusqu'en 2006, la dernière évaluation réalisée par le WCRF et l'AICR fournit un état des connaissances fiable. Elle présente l'avantage de comparer les effets de divers facteurs sur différentes localisations de cancer, en évaluant leurs niveaux de preuve, et offre ainsi une vision pertinente et synthétique de l'ensemble du domaine nutrition et cancer, permettant d'établir des recommandations.

Le rapport WCRF/AICR 2007 est donc actuellement le rapport de référence à l'échelle internationale dans le domaine nutrition et cancer. Légitimement, ce rapport a servi de base scientifique à l'élaboration des recommandations nutritionnelles pour la prévention des cancers en France.

5.1.2. Etablissement de recommandations prioritaires pour la population française

L'examen des facteurs avérés et pertinents en termes de prévention nutritionnelle des cancers, dans le contexte français, fait apparaître non seulement des facteurs ou groupes de facteurs nutritionnels augmentant le risque de cancer (boissons alcoolisées, surpoids et obésité, viandes rouges et charcuteries, sel et aliments salés, compléments alimentaires à base de β -carotène) mais aussi des facteurs diminuant le risque de cancer (activité physique, fruits et légumes, allaitement) sur lesquels il est possible d'agir.

Plusieurs facteurs nutritionnels sont susceptibles d'influencer le risque d'un même type de cancer, constituant donc autant de pistes complémentaires de prévention :

- cancer du sein : surpoids et obésité (post-ménopause), boissons alcoolisées, allaitement, activité physique ;
- cancer du côlon-rectum : surpoids et obésité, viandes et charcuteries, boissons alcoolisées, activité physique ;
- cancer de l'œsophage : boissons alcoolisées, surpoids et obésité, fruits et légumes ;
- cancers de la bouche, du pharynx et du larynx : boissons alcoolisées, fruits et légumes.

L'analyse de la pertinence des facteurs met en évidence les 5 facteurs principaux qui permettent de dégager des priorités pour la prévention. Ces facteurs sont :

- les boissons alcoolisées ;
- le surpoids et l'obésité ;
- l'activité physique ;
- les viandes rouges et charcuteries ;
- les fruits et légumes.

La recommandation concernant la réduction du surpoids et de l'obésité vise une alimentation équilibrée en l'associant à la promotion de l'activité physique.

Prises dans leur globalité, les recommandations concernant les viandes et charcuteries, les fruits et légumes et les compléments alimentaires sont également en faveur d'une alimentation équilibrée à même d'apporter la diversité nécessaire de facteurs potentiellement protecteurs et d'éviter l'apport excessif d'aliments devant être consommés en petite quantité ou peu fréquemment.

Cette analyse permet donc de dégager des recommandations prioritaires :

- réduire la consommation des boissons alcoolisées ;
- promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée (favorisant la consommation de fruits et légumes, limitant la consommation de viandes rouges et de charcuteries, et évitant de recourir à une supplémentation) ;
- promouvoir la pratique d'activité physique.

Ces recommandations ne ciblent pas la consommation ou l'éviction d'un aliment ou d'un nutriment spécifique (ou d'un ensemble de nutriments).

5.1.3. Estimation de l'impact des facteurs nutritionnels

En santé publique, pour mettre en œuvre des actions de prévention pertinentes, il convient d'évaluer l'impact de différents facteurs de risque ou de protection. L'impact dans la population d'un facteur de risque nutritionnel, associé au risque de cancer avec un niveau de preuve convaincant ou probable, peut être évalué de deux façons :

- l'estimation de la part (ou fraction) des cancers actuels attribuables à l'exposition passée à ce facteur ;
- l'estimation de la part des cancers évitables dans le futur si l'exposition actuelle au facteur est corrigée (suppression dans le cas d'un facteur de risque, augmentation dans le cas d'un facteur de protection).

Le CIRC a réalisé une estimation de la part attribuable à quelques facteurs sélectionnés dans l'incidence et la mortalité par cancer en France pour l'année 2000 (IARC, 2007). Les facteurs nutritionnels pris en compte, l'alcool, l'inactivité physique et l'obésité, seraient responsables respectivement de 8 %, 2 % et 2 % des nouveaux cas de cancers.

Cet exercice présente toutefois des limites : 1) la liste des facteurs pris en compte n'est pas exhaustive ; 2) la France n'ayant pas de registre national des cancers, les données d'incidence résultent d'une estimation à partir des registres départementaux existants ; 3) les données d'expositions sont des données d'enquêtes INSEE datant des années 1980-1990, avec des imprécisions de mesure importantes ; 4) les risques relatifs servant à calculer les parts attribuables correspondent à des publications des années 2000.

En 2009, le WCRF et l'AICR ont estimé la part des cancers évitables grâce à une prévention nutritionnelle pour 4 pays, deux pays développés (USA et Royaume-Uni) et deux pays en voie de développement (Brésil et Chine) (WCRF/AICR, 2009)¹². D'après cette estimation, environ 1/3 des cancers les plus fréquents pourraient être évités grâce à la prévention nutritionnelle (y compris l'alcool) dans les pays développés et 1/4 dans les pays en voie de développement.

En particulier, la réduction de l'obésité permettrait d'éviter environ 20 % des cancers de l'œsophage, du pancréas, de la vésicule biliaire, du côlon-rectum, du sein, de l'endomètre et du rein, aux USA et au Royaume Uni. L'exemple de l'obésité, dont la prévalence dans les pays développés a fortement augmenté ces dernières années, montre que par rapport à l'estimation des cancers attribuables (basée sur les données d'exposition anciennes), l'estimation des cancers évitables, qui tient compte des données d'exposition actuelles, est plus appropriée pour définir des objectifs de prévention.

5.1.4. Efficacité des programmes de prévention nutritionnelle

Des études épidémiologiques prospectives américaines et européennes suggèrent qu'une combinaison de « comportements bénéfiques pour la santé » (absence de tabagisme, faible consommation d'alcool, activité physique, absence d'obésité, consommation de fruits et légumes) peut avoir un impact élevé sur le risque de cancer (Platz *et al.*, 2000) et sur la mortalité (Khaw *et al.*, 2008).

De plus, les actions de prévention menées en Finlande sur une période de 30 ans, montrent que la mise en place d'actions ciblant certains facteurs de risque (tabac, faible consommation de produits végétaux) a permis de diminuer considérablement la mortalité due au cancer et aux maladies

¹² Les données d'incidence de cancers proviennent de la base de données GLOBOCAN 2002.

cardiovasculaires : une réduction de 65 % de la mortalité par cancer (80 % dans le cas du cancer du poumon) a été observée entre 1969 et 2006, chez les hommes de 35 à 64 ans (Puska, 2008). Le succès de ce programme de prévention, dont l'effet était déjà visible au bout de 5 ans, a été étendu à toute la Finlande. Il peut être un modèle de prévention à l'échelle internationale, moyennant les adaptations aux contextes nationaux ou socioculturels qui conviennent (OMS, 2005).

5.2. Arguments pour une approche globale de santé publique basée sur l'alimentation de la population générale

La prévention nutritionnelle qui s'appuie sur l'alimentation à l'échelle de la population générale se distingue de l'approche dite de « chimio-prévention ». Cette dernière est une approche pharmacologique, qui utilise un composé, naturel ou de synthèse, comme un médicament, dans le but de traiter et de guérir des lésions précancéreuses. La mise en évidence d'effets potentiellement favorables de divers facteurs nutritionnels sur des fonctions et mécanismes impliqués en cancérogenèse a suscité depuis une trentaine d'années beaucoup d'intérêt (Greenwald, 2001). Cependant, les nombreux essais cliniques et essais de supplémentation mis en œuvre pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des composés isolés ou en cocktail, à dose pharmacologique, ont montré le plus souvent l'inefficacité, voire la dangerosité, de telles interventions (AACR Chemoprevention working group, 1999 ; Bjelakovic *et al.*, 2008 ; cf. § 3.2.3 et 4.5). La démarche de chimio-prévention pourra peut-être, dans des cas très précis et ponctuels, mettre à profit certaines propriétés de substances d'origine alimentaire. En revanche, il est vain, voire dangereux, de transposer cette démarche à la population générale par le recours à des compléments alimentaires dans un but de prévention primaire.¹³ Aucun composé n'est en mesure de prévenir à lui seul le développement d'une maladie multifactorielle telle que le cancer et d'être qualifié d'« anticancer ». Par ailleurs, aucun complément alimentaire contenant un composé, ou un cocktail de composés potentiellement protecteurs, ne peut remplacer l'effet global d'une alimentation équilibrée et diversifiée riche en fruits et légumes (Druesne-Pecollo *et al.*, 2007).

L'existence d'interactions entre les facteurs nutritionnels et les polymorphismes génétiques ou la composition du microbiote colique (cf. chapitre 3) laisse penser que la caractérisation des polymorphismes et du microbiote colique à l'échelle individuelle permettrait une adaptation optimale et efficace de l'alimentation, ainsi que des choix éclairés par rapport à l'exposition à divers facteurs de risque environnementaux et comportementaux. Cette vision, *a priori* fondée sur le plan biologique, envisage des pistes intéressantes en biologie moléculaire pouvant être réservées à des cas particuliers (Go *et al.*, 2004). Elle n'en reste pas moins très difficile d'application à l'échelle d'une population et elle suscite divers problèmes éthiques, légaux et sociaux. Une approche globale de santé publique fixant des objectifs pour la population générale reste donc plus appropriée et plus réaliste. Fondée sur des arguments scientifiques validés, elle adresse des recommandations à la population dans son ensemble, avec un bénéfice attendu à l'échelle de la population. A l'échelle individuelle, ces bénéfices varieront selon le patrimoine génétique de chaque individu et le respect des recommandations qu'il mettra en œuvre. De plus, selon les caractéristiques ethniques de chaque population ou sous-population, le respect de certaines recommandations pourra s'avérer plus ou moins efficace. Il existe en effet des différences dans le polymorphisme génétique (activité enzymatique, hormonale, etc.) qui induisent des différences de susceptibilité entre individus d'une même ethnie ou d'ethnies différentes. Ainsi les facteurs nutritionnels auront des effets différents dans les ethnies à caractères génomiques différents. L'effet lié au respect de certaines recommandations pourra être plus ou moins notable en fonction des sous-populations.

5.3. Intégration de la prévention nutritionnelle des cancers dans une politique globale de santé publique

Au cours des dernières années, la mise en place d'une politique nutritionnelle est apparue comme l'une des priorités de santé publique. L'effet des facteurs nutritionnels sur l'augmentation ou la diminution du risque des pathologies chroniques les plus fréquentes (cancers, maladies

¹³ En novembre 2008, à la demande de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, la Commission « Agroalimentaire et nutrition » du Conseil national de la consommation a mis en place un groupe de travail pour examiner la protection des consommateurs face à l'offre de « pilules miracles ».

cardiovasculaires, obésité, ostéoporose, diabète de type 2) est de mieux en mieux connu. Même si la nutrition n'est pas le seul déterminant de ces pathologies, c'est un facteur sur lequel il est possible d'intervenir collectivement. Depuis 2001, le PNNS 1 (2001-2005) a pour objectif général l'amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population et a permis d'établir un socle de repères nutritionnels. Depuis 2006, le PNNS 2 (2006-2010) élargit l'étendue des recommandations en incluant 9 objectifs quantitatifs prioritaires parmi lesquels certains (consommation de fruits et légumes, d'alcool, activité physique, prévalence du surpoids) sont susceptibles de contribuer à la prévention des cancers.

Le Plan Cancer 2009-2013 reprend dans la mesure 11 une partie des recommandations (Grünfeld, 2009) élaborées dans le but de développer la prévention nutritionnelle des cancers.

Finalement, les actions proposées par le PNNS 2 et le Plan cancer 2 visant les facteurs nutritionnels, sont cohérentes avec les principaux objectifs de prévention nutritionnelle des cancers pour la population française (cf. § 5.1.2), c'est-à-dire réduire la consommation des boissons alcoolisées et promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée et la pratique d'activité physique.

Ces actions sont également cohérentes avec le plan d'action de l'OMS pour la stratégie mondiale de prévention et de contrôle des maladies non transmissibles, qui se décline selon 4 axes prioritaires : tabac, alimentation saine, activité physique et alcool (WHO, 2008).

5.4. Conditions d'efficacité

Dans le cadre strict de la prévention nutritionnelle des cancers, peu d'études ont examiné l'efficacité des stratégies de prévention (Ciliska *et al.*, 2005). Il est néanmoins possible de dégager quelques paramètres conditionnant l'efficacité d'une prévention nutritionnelle des cancers dans une approche de santé publique.

Habitudes alimentaires

Seule une exposition régulière à des facteurs nutritionnels potentiellement protecteurs permet de maintenir dans le temps leurs effets biologiques. Ainsi, certains facteurs non stockés dans l'organisme (tels que la vitamine C et les microconstituants des fruits et légumes) doivent être apportés pratiquement chaque jour grâce à une alimentation équilibrée et diversifiée (cf. § 1.2.2). A l'inverse, une alimentation déséquilibrée, par les facteurs apportés en excès ou les déficiences en facteurs protecteurs aura à long terme des effets délétères.

Par ailleurs, l'effet de l'alimentation dans sa globalité est mis en évidence par les études épidémiologiques ayant comparé l'effet de différentes typologies alimentaires. Ainsi, dans le cas du cancer du côlon, une augmentation du risque est observée avec une alimentation dite « occidentale » (consommation élevée de viandes rouges et viandes transformées, de céréales raffinées, d'aliments gras et d'aliments sucrés ; faible consommation de légumes) et une diminution du risque avec une alimentation dite « prudente » (consommation élevée de fruits et légumes variés, de céréales complètes, de poissons et volailles ; faible consommation d'aliments sucrés) (Slattery *et al.*, 1998 ; Fung *et al.*, 2003 ; Kesse *et al.*, 2006).

Précocité de la prévention

Le facteur temps occupe également une place dans le cadre de la prévention d'une pathologie telle que le cancer qui se développe sur plusieurs années. Une condition essentielle de l'efficacité de la prévention nutritionnelle paraît être sa mise en application précoce.

Par exemple, une alimentation trop énergétique à l'adolescence, favorisant des premières règles précoces, donc une imprégnation estrogénique précoce et éventuellement de longue durée, et induisant une forte croissance, possiblement accompagnée de la synthèse d'IGF-1, représente un facteur de risque accru pour le cancer du sein (Clavel-Chapelon, 2002 ; Scali *et al.*, 2004). Ainsi, une alimentation équilibrée et diversifiée peut réduire ce risque dès le jeune âge, et également à l'âge adulte en prévenant la prise de poids, facteur de risque du cancer du sein de la femme ménopausée.

Difficultés à surmonter

Le choix d'une approche nutritionnelle de la prévention des cancers, intégrée dans la politique de santé en France est un atout, de par la cohérence et la complémentarité des recommandations

diffusées par les différentes parties prenantes (cf. § 5.3). Cependant, plusieurs freins à une mise en œuvre optimale de cette politique de prévention peuvent être rencontrés.

Dans l'exemple finlandais (cf. § 5.1.4), les objectifs en matière d'alimentation et d'hygiène de vie destinés au grand public avaient été associés à un vaste effort d'intégration de tous les acteurs « concernés » à différents niveaux : pouvoirs publics, professionnels de santé, industriels de l'agroalimentaire, associations, médias. Cette expérience suggère que pour être efficace, une démarche de prévention nutritionnelle doit mobiliser l'ensemble des acteurs qui interviennent dans la communication et l'accompagnement de la mise en œuvre des recommandations par la population. C'est d'ailleurs ce que visent les recommandations du rapport de santé publique du WCRF et de l'AICR (WCRF/AICR, 2009).

La mobilisation en synergie de ces divers acteurs, dans l'objectif de rendre opérationnelles les recommandations nutritionnelles, peut s'avérer un réel défi. Ainsi, il est essentiel de sensibiliser ces acteurs, afin qu'ils s'approprient les recommandations et les relayent sans introduire de distorsion.

- On dispose aujourd'hui d'un faisceau d'arguments montrant que la prévention nutritionnelle des cancers est légitime et qu'elle peut être efficace.
- Actuellement, la prévention nutritionnelle des cancers prend appui sur les recommandations adaptées au contexte français élaborées à partir d'une évaluation scientifique collective internationale (WCRF/AICR, 2007).
- Les principaux objectifs à atteindre pour la population française sont de réduire la consommation des boissons alcoolisées, de promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée et la pratique d'activité physique.
- Il est estimé que, grâce à une prévention nutritionnelle, environ 1/3 des cancers les plus communs pourraient être évités.
- La prévention nutritionnelle doit viser la nutrition dans sa globalité et s'adresser à la population générale.
- La mise en œuvre du PNNS 2 et du Plan cancer 2 sont des atouts pour le développement de la prévention nutritionnelle des cancers en France.
- Pour être efficace la prévention nutritionnelle doit être mise en œuvre précocement et autant que possible combiner plusieurs « comportements bénéfiques pour la santé ».
- Plusieurs difficultés restent à surmonter telles que la mobilisation en synergie des différents acteurs intervenant dans la prévention et le maintien d'une information cohérente entre les acteurs.

6. Conclusions et recommandations

6.1. Complexité des interactions entre facteurs nutritionnels et cancer

Le développement des cancers se déroule sur des périodes souvent longues et fait intervenir de multiples facteurs individuels (patrimoine génétiques, statut hormonal, etc.), comportementaux (tabac, facteurs nutritionnels : alimentation y compris l'alcool, statut nutritionnel, activité physique, etc.) et environnementaux (rayonnement solaire, expositions professionnelles, etc.).

La nutrition est d'une grande complexité car elle fait intervenir simultanément des aliments (diversité des composants et de leur biodisponibilité) et des comportements individuels (diversité ou monotonie de l'alimentation, équilibre ou déséquilibre nutritionnel incluant les dépenses énergétiques liées à l'activité physique) avec des conséquences sur l'état nutritionnel (dénutrition, surpoids, obésité, etc.). Des études réalisées le plus souvent sur des modèles cellulaires ou animaux ont illustré l'intervention des facteurs nutritionnels sur diverses fonctions biologiques impliquées dans la cancérogenèse. Différents degrés de complexité ont été observés : effets directs et/ou indirects, effets d'un même facteur sur plusieurs fonctions, effets ambivalents de certains facteurs, synergie ou antagonisme entre plusieurs facteurs.

Les résultats obtenus *in vitro* ou observés chez l'animal ne sont pas directement extrapolables à l'Homme. C'est particulièrement le cas pour les composés dont la biodisponibilité est faible ou inconnue chez l'Homme.

Différents types d'études montrent également l'interaction de certains facteurs nutritionnels avec des facteurs propres à l'individu (polymorphismes génétiques, microbiote colique, statut ménopausique) ou avec l'exposition à des facteurs cancérogènes (tabac).

Ces nombreux exemples montrent l'importance de confronter les résultats de différentes approches. Ils soulignent l'importance de ne pas tirer de conclusions hâtives à partir d'une observation isolée, qu'elle provienne d'une étude épidémiologique, d'une étude sur cellules ou sur animaux.

Ainsi, pour établir la causalité entre un facteur nutritionnel et le cancer, différents types d'études sont nécessaires (études épidémiologiques d'observation ou d'intervention, études sur animaux ou sur cellules), chaque type d'étude ayant des avantages et des limites. Dans le cas d'une alimentation complexe ou de facteurs délétères, il n'est pas possible de mettre en œuvre des études d'intervention randomisées et contrôlées. Seul l'examen de l'ensemble des données épidémiologiques et mécanistiques disponibles en fonction d'un ensemble de critères, dans le cadre d'une démarche d'expertise collective, permet d'établir un lien de causalité.

6.2. Légitimité de la prévention nutritionnelle des cancers

Malgré la complexité des interactions entre facteurs nutritionnels et risque de cancer et les exigences méthodologiques pour établir des relations causales, il est actuellement légitime de proposer une prévention nutritionnelle des cancers car elle répond aux conditions suivantes :

- existence de niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et cancer ;
- existence de recommandations basées sur ces niveaux de preuve ;
- existence d'estimations de l'impact potentiel de la prévention nutritionnelle des cancers ;
- existence de preuves de l'efficacité à l'échelle d'une population de programmes de prévention des cancers ciblant des facteurs de risque dont des facteurs nutritionnels.

L'expertise collective internationale réalisée par le WCRF et l'AICR en 2007, selon une méthodologie rigoureuse et basée sur l'ensemble des résultats scientifiques disponibles, a permis de faire un état des lieux des connaissances. Elle a précisé les niveaux de preuve pour l'ensemble des facteurs nutritionnels et le risque de cancer, permettant de dégager les facteurs de risque évitables et les facteurs pouvant contribuer à la réduction du risque de cancer à l'échelle mondiale (WCRF/AICR, 2007). Ainsi, seuls les facteurs étudiés dans le cadre de cette expertise et qui ont passé le crible de cette méthodologie peuvent être retenus pour l'établissement de recommandations adaptées à une population.

Huit des facteurs dont les niveaux de preuve ont été jugés convaincants ou probables par le WCRF et l'AICR sont pertinents à l'égard de la population française, notamment en termes d'exposition et d'incidence des cancers. Ces facteurs font actuellement l'objet de recommandations dans le cadre de la politique de santé publique en France (NACRe/INCa/DGS, 2009).

Les facteurs de risque augmentant le risque de cancer et évitables sont :

- les boissons alcoolisées : le niveau de preuve est convaincant pour plusieurs cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum chez l'homme, sein), dont certains sont fréquents (côlon-rectum, sein) et probable pour le cancer du foie et celui du côlon-rectum (chez la femme) ; l'effet est marqué pour les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage ; l'exposition de la population est élevée ;
- le surpoids et l'obésité : le niveau de preuve est convaincant pour plusieurs cancers (œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein après la ménopause) dont certains sont fréquents (côlon-rectum et sein) ; l'effet est modéré pour ces cancers et l'exposition de la population est élevée ;
- les viandes rouges et charcuteries : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer colorectal, cancer fréquent ; l'effet est modéré pour ce cancer et l'exposition est élevée dans une partie de la population ;
- le sel et les aliments salés : le niveau de preuve est jugé probable pour le cancer de l'estomac et l'exposition est élevée dans une partie de la population ;
- les compléments alimentaires à base de β -carotène : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du poumon chez les fumeurs, cancer fréquent, et l'exposition est non négligeable.

Les facteurs pouvant contribuer à la diminution du risque de cancer sont :

- l'activité physique : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du côlon, cancer fréquent ; l'effet est modéré pour ce cancer ; le niveau d'activité physique de la population est insuffisant et ce facteur a des effets indirects via le surpoids et l'obésité ;
- la consommation de fruits et légumes : le niveau de preuve est jugé probable pour plusieurs cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac, poumon) ; la consommation de la population est insuffisante et ce facteur a des effets indirects via le surpoids et l'obésité ;
- l'allaitement : le niveau de preuve est convaincant pour le cancer du sein, cancer fréquent.

Actuellement, on estime à environ 1/3 la proportion des cancers les plus communs qui pourraient être évités grâce à la prévention nutritionnelle (y compris l'alcool) dans les pays industrialisés et 1/4 dans les pays en voie de développement (WCRF/AICR, 2009).

La prévention nutritionnelle doit viser la nutrition dans sa globalité et s'adresser à la population générale. Elle doit être mise en œuvre précocement et combiner plusieurs comportements favorables à la santé (Platz et al, 2000). L'expérience finlandaise montre la faisabilité et l'efficacité de programmes de prévention nutritionnelle des cancers menés à l'échelle de populations (Puska, 2008).

6.3. Recommandations prioritaires

De l'analyse de la pertinence des différents facteurs à l'égard de la population française, de leur impact potentiel en termes de prévention et des recommandations correspondantes découlent trois recommandations prioritaires :

- **réduire la consommation des boissons alcoolisées ;**
- **promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée ;**
- **promouvoir la pratique d'activité physique.**

Ces trois recommandations n'ont pas pour objectif de cibler la consommation ou l'éviction d'un aliment ou d'un nutriment (ou d'un ensemble de nutriments) en particulier.

La prévention nutritionnelle des cancers s'intègre dans la politique globale de santé publique. Les recommandations prioritaires pour la population française dans le cadre de la prévention nutritionnelle des cancers sont en effet cohérentes avec celles des campagnes nutritionnelles plus générales (PNNS), établies dans le but d'améliorer l'état de santé global de la population. Cette cohérence renforce la portée des recommandations.

6.4. Autres recommandations

6.4.1. Pour la prévention

Pour accroître l'efficacité de la prévention nutritionnelle des cancers, il est recommandé de mobiliser tous les acteurs concernés (professionnels de santé et de l'éducation à la santé, associations de consommateurs, professionnels de l'agroalimentaire, médias, etc.).

Pour informer et sensibiliser de façon optimale la population française, il est recommandé de relayer ces objectifs prioritaires de façon cohérente par les canaux multiples de diffusion, notamment les médias. Il s'agit en particulier d'éviter de mettre en exergue des observations issues de travaux isolés et donnant lieu à des interprétations abusives voire erronées.

6.4.2. Pour la recherche

Les connaissances actuelles et les manques justifient de poursuivre les recherches. Celles-ci pourront déboucher sur de nouvelles connaissances, conduisant à renforcer, modifier ou adapter les orientations actuelles de la recherche et, en retour, consolider ou adapter les recommandations actuellement émises. Plusieurs pistes de recherche sont proposées ci-après :

- mettre en œuvre des études épidémiologiques complémentaires (études de cohorte) dans le cas des relations dont le niveau de preuve est qualifié de « probable » ;
- étudier l'impact d'alimentations complexes et les interactions (synergies, antagonismes) entre aliments ou constituants, en tenant compte de la dose et de la forme d'apport ;
- développer des marqueurs d'exposition et des marqueurs d'effet des facteurs nutritionnels pertinents chez l'Homme ;
- analyser comment des expositions précoces aux facteurs nutritionnels, y compris pendant la vie intra-utérine, modifient le risque de cancer chez l'enfant et l'adulte ;
- identifier les polymorphismes génétiques qui influencent la réponse des individus aux facteurs nutritionnels, à l'activité physique, en termes de réduction ou d'accroissement du risque de cancer, et connaître leur prévalence dans la population ;
- étudier l'interaction entre les facteurs nutritionnels et le microbiote colique, et leur impact sur le risque de cancer ;
- étudier et évaluer l'impact des méthodes domestiques et industrielles de préparation, cuisson, et conservation des aliments sur le risque de cancer ;
- mettre en œuvre des analyses bénéfice-risque pour les aliments qui contiennent potentiellement à la fois des composants bénéfiques et des composants délétères ;
- disposer de marqueurs biologiques pertinents chez l'Homme.

A plus long terme, il sera nécessaire d'évaluer le rôle des facteurs nutritionnels en lien avec les autres facteurs environnementaux dans l'apparition des cancers.

Références

- AACR Chemoprevention Working Group. Prevention of cancer in the next millennium: Report of the Chemoprevention Working Group to the American Association for Cancer Research. *Cancer Res*. 1999;59(19):4743-58.
- Afssa. Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. Afssa, 2003a. Juillet 2003. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa. Enrichissement de la farine en vitamines B en France proposition d'un programme-pilote. Maisons-Alfort. Afssa, 2003b. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa, NACRe. Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives. Maisons-Alfort, 2003. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa. Avis relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire. Afssa, 2005a. 25 juillet 2005 (saisine 2004-SA-0336). [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa. Risques et bénéfices pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments – Recommandations. Afssa, 2005b. Avril 2005. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa, Afssaps. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. Maisons-Alfort. Mars 2005. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa (2006) Avis relatif à l'évaluation de l'emploi de l'huile de lin, nature ou en mélange, dans l'alimentation courante ainsi que de son intérêt nutritionnel en matière d'apport d'acide alpha-linolénique. 25 juillet 2006 (saisine 2004-SA-409). [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'évaluation des effets pro-oxydants de la vitamine C. Maisons-Alfort: Afssa; 2008a. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Afssa. Consommation de viandes et de charcuteries chez les adultes 18-79 ans – résultats étude INCA 2. 2008b. Note technique OCA/LL/2008-056.
- Afssa. INCA2, Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2006-2007. Consommation alimentaire des Français. Maisons-Alfort: Afssa; 2009. [Disponible sur www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(10):1397-421.
- Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):425-30.
- Alarçon de la Lastra C et Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans* 2007;35(5):1156-1160.
- Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res*. 2001;61(13):5045-50.
- Almquist M, Bondeson AG, Bondeson L, Malm J, Manjer J. Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk-a prospective nested case-control study. *Int J Cancer*. 2010 Nov 1;127(9):2159-68.
- Altucci L, Gronemeyer H. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(3):181-93.
- Astorg P, Boutron-Ruault MC, Andrieux C, Blachier F, Blottiere H, Bonithon-Kopp C, et al. Fibres alimentaires et cancer colorectal. Etudes expérimentales, épidémiologie, mécanismes. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(10):893-912.
- Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):292-3.
- Bachmann P, Chauvin F, Martel P, Senesse P, Vasson MP, Zelek L. Recommandations pour la pratique clinique : Nice-Saint-Paul-de-Vence 2009 "cancers du sein" et "soins de support". Partie II : soins de support. *Nutrition. Oncologie*. 2009(11) :711-27.
- Bagchi D, Preuss HG. *Phytopharmaceuticals in cancer prevention*. CRC press; 2005.
- Bailey AP, Shparago M, Gu JW. Exercise increases soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) in circulation of healthy volunteers. *Med Sci Monit*. 2006;12(2):CR45-50.
- Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B. Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res*. 1988;202(2):307-24.
- Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev*. 2009;67(1):49-56.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol : the invivo evidence. *Nature Rev Drug*

- Discov. 2006;5(6):493-506.
- Beck F, Guilbert P, Gautier A. (dir.). Baromètre Santé 2005. Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis: INPES; 2007. [Disponible sur www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)
 - Bertelli AA, Baccalini R, Battaglia E, Falchi M, Ferrero ME. Resveratrol inhibits TNF alpha-induced endothelial cell activation. *Therapie*. 2001;56(5):613-6.
 - Bertram JS. Carotenoids and gene regulation. *Nutr Rev*. 1999;57(6):182-91.
 - Besaratinia A, Pfeifer GP. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutat Res*. 2005;580(1-2):31-40.
 - Bex V, Mercier T, Chaumontet C, Gaillard-Sanchez I, Flechon B, Mazet F, et al. Retinoic acid enhances connexin43 expression at the post-transcriptional level in rat liver epithelial cells. *Cell Biochem Funct*. 1995;13(1):69-77.
 - Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD007176.
 - Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Breart G. Enquête nationale périnatale 2003 : situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris: Inserm; 2005. [Disponible sur www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
 - Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(18):1483-92.
 - Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3290-5.
 - Bohnsack BL, Hirschi KK. Nutrient regulation of cell cycle progression. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:433-53.
 - Bonaïti-Pellié C. Prédisposition génétique des cancers : aspects épidémiologiques. *Cancérologie fondamentale*. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 304-12.
 - Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2.
 - Bowie A, O'Neill LAJ. Oxidative stress and nuclear factor-kB activation. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):13-23.
 - Branzei D, Foiani M. Regulation of DNA repair throughout the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(4):297-308.
 - Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2):496-502.
 - Buckley AJ, Jaquiere AL, Harding JE. Nutritional programming of adult disease. *Cell Tissue Res*. 2005;322(1):73-9.
 - Cao Y, Cao R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*. 1999;398(6726):381.
 - Chaumontet C, Bex V, Veran F, Martel P. The vitamin E analog tocopherol succinate strongly inhibits gap junctional intercellular communication in rat liver epithelial cells (IAR203). *J Nutr Biochem*. 2008;19(4):263-8.
 - Chen C, Kong AN. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(6):318-26.
 - Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
 - Chen P, Hu P, Xie D, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121: 469–77.
 - Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581–91.
 - Choi SW, Friso S, Dolnikowski GG, Bagley PJ, Edmondson AN, Smith DE, et al. Biochemical and molecular aberrations in the rat colon due to folate depletion are age-specific. *J Nutr*. 2003;133(4):1206-12.
 - Ciliska D, Robinson P, Armour T, Ellis P, Brouwers M, Gauld M, et al. Diffusion and dissemination of evidence-based dietary strategies for the prevention of cancer. *Nutr J*. 2005;4:13.
 - Clavel-Chapelon F. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. *Hum Reprod*. 2002;17(1):228-32.
 - Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-15.
 - Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the

- prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007;297(21):2351-9.
- COMA. Nutritional aspects of development of cancer. Report of the working group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. London: The Stationery Office; 1998.
 - Cook NR, Le IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11(7):617-26.
 - Coughtrie MW, Johnston LE. Interactions between dietary chemicals and human sulfotransferases-molecular mechanisms and clinical significance. *Drug Metab Dispos*. 2001;29(4 Pt 2):522-8.
 - Cravo M, Fidalgo P, Pereira AD, Gouveia-Oliveira A, Chaves P, Selhub J, et al. DNA methylation as an intermediate biomarker in colorectal cancer: modulation by acid folic supplementation. *Eur J Cancer Prev*. 1994;3(6):473-9.
 - Cravo ML, Pinto AG, Chaves P, Cruz JA, Lage P, Nobre Leitao C, Costa Mira F. Effect of folate supplementation on DNA methylation of rectal mucosa in patients with colonic adenomas: correlation with nutrient intake. *Clin Nutr*. 1998;17(2):45-9.
 - Cropley JE, Suter CM, Beckman KB, Martin DI. Germ-line epigenetic modification of the murine A_{vy} allele by nutritional supplementation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(46):17308-12.
 - Crozier A, Clifford MN, Ashihara H. Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. Blackwell publishing; 2006.
 - D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita*. 2007;43(4):348-61.
 - Dashwood RH, Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man. *Semin Cancer Biol*. 2007;17(5):363-9.
 - De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol*. 2005;206(2):103-16.
 - De Santi C, Pietrabissa A, Mosca F, Rane A, Pacifici GM. Inhibition of phenol sulfotransferase (SULT1A1) by quercetin in human adult and foetal livers. *Xenobiotica*. 2002;32(5):363-8.
 - Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. Cancer incidence in five continents, vol. I. Geneva: Union International Contre le Cancer; 1966.
 - Doll R. Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1967.
 - Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cancer*. 2010 ;127 :172–84.
 - Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Hercberg S. Prévention nutritionnelle des cancers axée sur les comportements alimentaires. *Réalités en Nutrition*. 2007;4:31-6.
 - Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):173-80.
 - Duthie GG, Gardner PT, Kyle JA. Plant polyphenols: are they the new magic bullet? *Proc Nutr Soc*. 2003;62(3):599-603.
 - Eberhardt MV, Lee CY, Liu RH. Antioxidant activity of fresh apples. *Nature*. 2000;405(6789):903-4.
 - Edvardsen K, Veierød MB, Brustad M, Braaten T, Engelsen O, Lund E. Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2010 May 13. [Epub ahead of print]
 - Elliott L, Molseed LL, McCallum PD, editors. The clinical guide to oncology nutrition. Second ed. Chicago: American Dietetic Association; 2006.
 - Engel P, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2341-50.
 - Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
 - Ferguson LR, Philpott M, Karunasinghe N. Dietary cancer and prevention using antimutagens. *Toxicology*. 2004;198(1-3):147-59.
 - Ferrier L, Berard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, Bueno L, et al. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am J Pathol*. 2006;168(4):1148-54.
 - Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med*. 2003;3(7):643-51.
 - Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and

- biological mechanisms. *J Nutr.* 2002;132 (11 Suppl):3456S-3464S.
- Fulgenzi A, Bertelli AA, Magni E, Ferrero E, Ferrero ME. In vivo inhibition of TNFalpha-induced vascular permeability by resveratrol. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2341-3.
 - Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):309-14.
 - Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(3):287-303.
 - Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer.* 2010 May 6. [Epub ahead of print]
 - Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):52-62.
 - Gerber M, Richardson S, Crastes de Paulet P, Pujol H, Crastes de Paulet A. Relationship between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in breast cancer. Nutritional and metabolic aspects. *Cancer.* 1989;64(11):2347-53.
 - Gerber M, Astre C, Segala C, Saintot M, Scali J, Simony-Lafontaine J, et al. Oxidant-antioxidant status alterations in cancer patients: relationship to tumor progression. *J Nutr.* 1996;126(4 Suppl):1201S-7S.
 - Gerber M, Grolier P, Saintot M, Borel P. Re: Beta-carotene: a miss for epidemiology. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(12):1014-6.
 - Gerber M. Biofactors in the Mediterranean diet. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(8):999-1004.
 - Gerber M, Thiébaud A, Astorg P, Clavel-Chapelon F, Combe N. Dietary fat, fatty acid composition and risk of cancer. *Eur J Lip Sci Technol.* 2005;107:540-59.
 - Go VL, Wong DA, Wang Y, Butrum RR, Norman HA, Wilkerson L. Diet and cancer prevention: evidence-based medicine to genomic medicine. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3513S-6S.
 - Goldin BR, Aldercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, et al. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr.* 1986;44(6):945-53.
 - Greenwald P. From carcinogenesis to clinical interventions for cancer prevention. *Toxicology.* 2001;166(1-2):37-45.
 - Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V, et al. Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):628-9.
 - Grünfeld JP. Recommandations pour le plan cancer 2009-2013. Pour un nouvel élan. Boulogne-Billancourt: INCa. 2009. [Disponible sur www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
 - Hahn T, Szabo L, Gold M, Ramanathapuram L, Hurley LH, Akporiaye ET. Dietary administration of the proapoptotic vitamin E analogue alpha-tocopheryloxyacetic acid inhibits metastatic murine breast cancer. *Cancer Res.* 2006;66(19):9374-8.
 - Hall MN, Campos H, Li H, Sesso HD, Stampfer MJ, Willett WC., et al. Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(2):314-21.
 - Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(11):1631-52.
 - Heber D, Cohen P. Endocrine and paracrine factors in carcinogenesis. In: Heber D, Blackburn GL, Go VLW, Milner J, editors. *Nutritional oncology.* Second ed. Lille : Academic Press; 2006. p. 283-96.
 - Hedelin M, Chang ET, Wiklund F, Bellocchio R, Klint A, Adolfsson J, et al. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer.* 2007;120(2):398-405.
 - Hein DW. Acetylator genotype and arylamine-induced carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 1988;948(1):37-66.
 - Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat Res.* 2002;506-507:65-77.
 - Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-42.
 - Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr.* 2007;137(9):2098-105.

- Heydari AR, Unnikrishnan A, Lucente LV, Richardson A. Caloric restriction and genomic stability. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(22):7485-96.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
- Hill C. La fréquence des cancers en France : quoi de neuf depuis l'année dernière. *Bull Cancer.* 2004;91(1):9-14.
- Hospices civils de Lyon/InVS/INCa/Francim/Inserm. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010. [Disponible sur www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
- Huard C, Druésne N, Guyonnet D, Thomas M, Pagniez A, Le Bon AM, et al. Diallyl disulfide (DADS) enhances gap-junctional intercellular communication by both direct and indirect mechanisms in rat liver cells. *Carcinogenesis.* 2004;25(1):91-8.
- Humblot C, Murkovic M, Rigottier-Gois L, Bensaada M, Bouclet A, Andrieux C, et al. Beta-glucuronidase in human intestinal microbiota is necessary for the colonic genotoxicity of the food-borne carcinogen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in rats. *Carcinogenesis.* 2007;28(11):2419-25.
- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med.* 2003;54:131-52.
- IARC, WHO Alcohol drinking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 44. Lyon: IARC; 1988.
- IARC, WHO. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 56. Lyon: IARC; 1993.
- IARC, WHO. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Summary of Data Reported and Evaluation. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 61. Lyon: IARC; 1994. [Disponible sur monographs.iarc.fr](http://monographs.iarc.fr)
- IARC, WHO. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 82. Lyon: IARC; 2002. [Disponible sur monographs.iarc.fr](http://monographs.iarc.fr)
- IARC, WHO. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 84. Lyon: IARC; 2004. [Disponible sur monographs.iarc.fr](http://monographs.iarc.fr)
- IARC, WHO. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Lyon: IARC; 2007. [Disponible sur www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)
- IARC, WHO. World Health Organization - International Agency For Research On Cancer. Vitamin D and Cancer; IARC Working Group Reports Volume 5, 2008, WHO Press.
- Imamov O, Lopatkin NA, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2773-4.
- INCa/NACRe. Alcool et risque de cancers. Etat des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique. Collection Rapports & synthèses. Boulogne-Billancourt: INCa; 2007. [Disponible sur www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
- Inserm. Activité physique : contextes et effets sur la santé. Paris: Inserm; 2008. [Disponible sur ist.inserm.fr](http://ist.inserm.fr)
- IREB. Observatoire Ireb 2008 « Les Français et l'alcool ». Paris: IREB ; 2008. [Disponible sur www.ireb.com](http://www.ireb.com)
- Jarde T, Caldefie-Chezet F, Damez M, Mishellany F, Penault-Llorca F, Guillot J, et al. Leptin and leptin receptor involvement in cancer development: a study on human primary breast carcinoma. *Oncol Rep.* 2008;19(4):905-11.
- Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(9):1105-27.
- Kale A, Gawande S, Kotwal S, Netke S, Roomi W, Ivanov V, et al. Studies on the effects of oral administration of nutrient mixture, quercetin and red onions on the bioavailability of epigallocatechin gallate from green tea extract. *Phytother Res.* 2010;24(Suppl 1):S48-S55.
- Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol.* 2006;164(11):1085-93.
- Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. *Carcinogenesis.* 2007;28(2):233-9.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health

- behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med.* 2008;5(1):e12.
- Kim YI, Baik HW, Fawaz K, Knox T, Lee YM, Norton R, Libby E, Mason JB. Effects of folate supplementation on two provisional molecular markers of colon cancer: a prospective, randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):184-95.
 - Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(4):511-9.
 - Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1992;258(5089):1798-801.
 - Kramer TR, Udomkesmalee E, Dhanamitta S, Sirisinha S, Charoenkiatkul S, Tuntipopipat S, et al. Lymphocyte responsiveness of children supplemented with vitamin A and zinc. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(4):566-70.
 - Krishnamoorthy S, Honn KV. Inflammation and disease progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):481-91.
 - Kuper H, Yang L, Sandin S, Lof M, Adami HO, Weiderpass E. Prospective study of solar exposure, dietary vitamin D intake, and risk of breast cancer among middle-aged women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Sep;18(9):2558-61.
 - Lachenmeier DW, Sohnius EM. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2903-2911.
 - La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2002;102(5):545-7.
 - Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis.* 1995;16(11):2833-40.
 - Lampe JW, Chen C, Li S, Prunty J, Grate MT, Meehan DE, et al. Modulation of human glutathione S-transferases by botanically defined vegetable diets. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(8): 787-93.
 - Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(8):601-14.
 - Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Hercberg S. Facteurs génotoxiques et facteurs cancérogènes d'origine alimentaire. *Réalités en Nutrition.* 2007;3:25-30.
 - Launoy G. Cancer : les causes de l'augmentation du nombre de cas en France. *Questions de santé publique.* 2009;4:1-4. [Disponible www.iresp.net](http://www.iresp.net)
 - Lea MA, Randolph VM, Patel M. Increased acetylation of histones induced by diallyl disulfide and structurally related molecules. *Int J Oncol.* 1999;15(2):347-52.
 - Lee KW, Lee HJ. The roles of polyphenols in cancer chemoprevention. *Biofactors.* 2006;26(2):105-21.
 - Lilla C, Verla-Tebit E, Risch A, Jäger B, Hoffmeister M, Brenner H, et al. Effect of NAT1 and NAT2 genetic polymorphisms on colorectal cancer risk associated with exposure to tobacco smoke and meat consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(1):99-107.
 - Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2003;64(5):1029-36.
 - Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays.* 2004;26(1):21-8.
 - Lindzon GM, Medline A, Sohn KJ, Gallinger S, Croxford R, Kim YI. Effect of folic acid supplementation on the progression of colorectal aberrant crypt foci. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2007;48:LB-148.
 - Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301(1):39-51.
 - Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3479S-85S.
 - Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S29-35.
 - Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(suppl):230S-242S.
 - Manson MM. Cancer prevention - the potential for diet to modulate molecular signalling. *Trends*

- Mol Med. 2003;9(1):11-8.
- Maskarinec G, Morimoto Y, Takata Y, Murphy SP, Stanczyk FZ. Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women. *Public Health Nutr.* 2006;9(7):875-81.
 - Mathers JC. Candidate mechanisms for interactions between nutrients and genes. In: Choi S-W, Friso S, editors. *Nutrient-gene interactions in Cancer*: Taylor & Francis; 2006.
 - Mertens-Talcott SU, Percival SS. Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. *Cancer Lett.* 2005;218(2):141-51.
 - Mesia-Vela S, Kauffman FC. Inhibition of rat liver sulfotransferases SULT1A1 and SULT2A1 and glucuronosyltransferase by dietary flavonoids. *Xenobiotica.* 2003;33(12):1211-20.
 - Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegel P, Bertrais S, et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer.* 2005;116(2):182-6.
 - Milner JA. Preclinical perspectives on garlic and cancer. *J Nutr.* 2006;136(3 Suppl):827S-31S.
 - Mongan NP, Gudas LJ. Diverse actions of retinoid receptors in cancer prevention and treatment. *Differentiation.* 2007;75(9):853-70.
 - Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro.* 2006;20(2):187-210.
 - Montgomery BA, Murphy J, Chen JJ, Desai VG, McGarrity L, Morris SM, et al. Mutagenicity of food-derived carcinogens and the effect of antioxidant vitamins. *Nutr Cancer.* 2002;43:103-110.
 - Mouria M, Gukovskaya AS, Jung Y, Buechler P, Hines OJ, Reber HA, et al. Food-derived polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis. *Int J Cancer.* 2002;98(5):761-9.
 - NACRe. Biomarqueurs d'effets. *Nutrition & Cancer : Carnet de méthodologie.* NACRe ; 2004.
 - NACRe/INCa/DGS. Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations. Paris: Coll. Les synthèses du PNNS, ministère de la santé et des sports; 2009. [Disponible sur www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
 - Newmark HL, Lupton JR, Young CW. Butyrate as a differentiating agent: pharmacokinetics, analogues and current status. *Cancer Lett.* 1994;78(1-3):1-5.
 - Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis.* 1995;16(9):2125-8.
 - Omaye ST, Krinsky NI, Kagan VE, Mayne ST, Liebler DC, Bidlack WR. Beta-carotene: friend or foe? *Fundam Appl Toxicol.* 1997;40(2):163-74.
 - Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(21):1550-9.
 - OMS Europe. Rapport sur la santé en Europe. L'action de santé publique : améliorer la santé des enfants et des populations. Copenhague: OMS Europe; 2005. [Disponible sur www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
 - Pai TG, Suiko M, Sakakibara Y, Liu MC. Sulfation of flavonoids and other phenolic dietary compounds by the human cytosolic sulfotransferases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;285(5):1175-9.
 - Paolini M, Pozzetti L, Pedulli GF, Marchesi E, Cantelli-Forti G. The nature of prooxidant activity of vitamin C. *Life Sci.* 1999;64(23):PL 273-8.
 - Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G et al. β -Carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res.* 2003; 543(3):195-200.
 - Pelengaris S, Khan M. Nature and nurture in Oncogenesis. In: Pelengaris S, Khan M, editors. *The molecular biology of cancer*: Blackwell Publishing; 2006.
 - Peltonen R, Nenonen M, Helve T, Hänninen O, Toivanen P, Eerola E. Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol.* 1997;36(1):64-8.
 - Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control.* 2000;11(7):579-88.
 - Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature.* 1998;392(6676):559.
 - Puska P. The North Karelia Project: 30 years successfully preventing chronic diseases. *Diabetes Voice.* 2008;53(Special issue):26-9.
 - Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourié B. Flore microbienne intestinale. *Physiologie et*

- pathologie digestives. Lille, John Libbey eurotext 2004.
- Rafter J, Govers M, Martel P, Pannemans D, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, et al. PASSCLAIM--diet-related cancer. *Eur J Nutr.* 2004;43 Suppl 2:II47-II84.
 - Rejnmark L, Tietze A, Vestergaard P, et al. Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 2655–60.
 - Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Paris: InVS; 2003. [Disponible sur www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
 - Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(8):328-36.
 - Riboli E, Declotire F, Collet-Ribbing C. Alimentation et cancer : Evaluation des données scientifiques. Paris: Lavoisier; 1996.
 - Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):266-9.
 - Rose DP, Connolly JM. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids. *Nutr Cancer.* 2000;37(2):119-27.
 - Saintot M, Mathieu-Daude H, Astre C, Grenier J, Simony-Lafontaine J, Gerber M. Oxidant-antioxydant status in relation to survival among breast cancer patients. *Int J Cancer.* 2002;97(5):574-9.
 - Sarni-Manchado P, Cheynier V. Les polyphénols en agroalimentaire. Paris: Tec & Doc; 2006.
 - Scali J, Siari S, Grosclaude P, Gerber M. Dietary and socio-economic factors associated with overweight and obesity in a southern French population. *Public Health Nutr.* 2004;7(4):513-22.
 - Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 2000;130:2073S-2085S.
 - Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1033-4.
 - Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem.* 2006;387(4):349-60.
 - Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(1):131-8.
 - Sinha R. An epidemiologic approach to studying heterocyclic amines. *Mutat Res.* 2002;506-507:197-204.
 - Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;148(1):4-16.
 - Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in Apc^{+/+}-Msh2^{-/-} mice. *Cancer Res.* 2000a;60(12):3191-9.
 - Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the apc^{Min} mouse. *Cancer Res.* 2000b;60(19):5434-40.
 - Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):895-904.
 - Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, Weinstein SJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 1;172(1):81-93. Epub 2010 Jun 18.
 - Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):453-4.
 - Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1137-46.
 - Tannenbaum A, Silverstone H. The influence of the degree of caloric restriction on the formation of skin tumors and hepatomas in mice. *Cancer Res.* 1949;9(12):724-7.
 - The ATBC Group. The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. The ATBC Cancer Prevention Study Group. *Ann Epidemiol.* 1994;4(1):1-10.
 - Thiebaut A, Chajès V, Clavel-Chapelon F, Gerber M. Apport en acides gras insaturés et risque de cancer du sein : revue des études épidémiologiques. *Bull Cancer.* 2005;92(7):658-69.
 - Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Dietary energy restriction in breast cancer prevention. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2003;8(1):133-42.
 - Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Weight control and breast cancer prevention: are the effects of

- reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure? *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3407S-11S.
- Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1338-44.
 - Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(4):553-66.
 - Trosko JE, Ruch RJ. Cell-cell communication in carcinogenesis. *Front Biosci.* 1998;3:d208-36.
 - Trosko JE, Chang CC. Mechanism of up-regulated gap junctional intercellular communication during chemoprevention and chemotherapy of cancer. *Mutat Res.* 2001;480-481:219-29.
 - USEN. Étude nationale nutrition santé 2006 : situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé. Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers; 2007. [Disponible sur www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
 - Vaidyanathan JB, Walle T. Glucuronidation and sulfation of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human and rat enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(8):897-903.
 - Van Duynhoven FJB, Bueno-De-Mesquita H, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1-12.
 - Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E, et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(10):1461-6.
 - Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG. Diet-induced hypermethylation at agouti viable yellow is not inherited transgenerationally through the female. *Faseb J.* 2007;21(12):3380-5.
 - WCRF/AICR. Food, nutrition, and prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 1997. [Disponible sur www.wcrf.org](http://www.wcrf.org)
 - WCRF/NACRe. Alimentation, nutrition et prévention des cancers, une perspective mondiale : application au contexte français. WCRF, NACRe; 2002.
 - WCRF/AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007. [Disponible sur www.wcrf.org](http://www.wcrf.org)
 - WCRF/AICR. Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity: a global perspective. Washington DC: AICR; 2009. [Disponible sur www.wcrf.org](http://www.wcrf.org)
 - Webb AL, Villamor E. Update: effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation on immune function. *Nutr Rev.* 2007;65(5):181-217.
 - WHO. Global status report on alcohol 2004. Geneva: WHO; 2004. [Disponible sur www.who.int](http://www.who.int)
 - WHO. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2008. [Disponible sur www.who.int](http://www.who.int)
 - Wickramasinghe SN, Fida S. Bone marrow cells from vitamin B12- and folate-deficient patients misincorporate uracil into DNA. *Blood.* 1994;83(6):1656-61.
 - Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, van der Ven-Jongekrijg J, van der Meer JW. Reduced production of immunoregulatory cytokines in vitamin A- and zinc-deficient Indonesian infants. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(11):1498-504.
 - Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301-23.
 - Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2004;14(6):473-86.
 - Yilmaz M, Christofori G, Lehembre F. Distinct mechanisms of tumor invasion and metastasis. *Trends Mol Med.* 2007;13(12):535-41.
 - Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer.* 2010 Aug;46(12):2196-205. Epub 2010 Apr 22.
 - Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, et al. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1997;146(3):231-43.
 - Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7(1):157-77.
 - Zhu Z, Jiang W, McGinley J, Wolfe P, Thompson HJ. Effects of dietary energy repletion and IGF-1 infusion on the inhibition of mammary carcinogenesis by dietary energy restriction. *Mol Carcinog.* 2005;42(3):170-6.

Annexes

Annexe 1 : Contaminants et additifs alimentaires : aspects réglementaires

Les contaminants susceptibles de jouer un rôle dans la cancérogenèse ne sont pas abordés dans ce rapport, à l'exception de ceux issus de certaines pratiques culinaires. Les contaminants des denrées alimentaires et des aliments transformés par les professionnels de l'agroalimentaire font par ailleurs l'objet d'une réglementation et d'un contrôle assurés par les autorités européennes. Le règlement (CE) n° 315/93¹⁴ interdit la mise sur le marché de denrées alimentaires contenant une quantité de substances résiduelles pouvant constituer un risque pour la santé. Les teneurs maximales sont fixées par le règlement (CE) n°1881/2006¹⁵.

Ces seuils sont fixés après consultation des agences sanitaires européennes, et notamment de l'Afssa qui s'assure que ces seuils permettent le non dépassement de la valeur toxicologique de référence dans la population française.

De même, les additifs* alimentaires ne sont pas abordés dans ce rapport. Leur éventuelle toxicité est étudiée et prise en compte dans la mise en place des mesures réglementaires qui cadrent leur mise sur le marché et leur utilisation. Ainsi, l'utilisation des additifs, des enzymes et des arômes dans les denrées destinées à l'alimentation humaine doit être soumise à une évaluation de leur innocuité avant leur mise sur le marché de la communauté.¹⁶

Au niveau national, l'Afssa évalue les dossiers techniques pour l'autorisation de certaines substances. Les évaluations sont basées sur l'examen des données toxicologiques et une dose maximale n'ayant pas d'effet toxique est déterminée expérimentalement. Cette « dose sans effet »¹⁷ permet de calculer la dose journalière admissible qui est la dose à laquelle un additif peut être consommé quotidiennement sans effet indésirable.

¹⁴ Règlement (CEE) n° 315/93 du 8 février 1993 établissant des procédures communautaires relatives aux contaminants dans les denrées alimentaires.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993R0315:20031120:FR:PDF>

¹⁵ Règlement (CE) n°1881/2006 du 19 décembre 2006 fixant des teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1881:20080723:FR:PDF>

¹⁶ Règlement (CE) n°1331/2008 du 31 décembre 2008 établissant une procédure d'autorisation uniforme pour les additifs, enzymes et arômes alimentaires. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0001:0006:FR:PDF>

¹⁷ Appelée « dose sans effet nocif observé », traduction de l'expression « no observable adverse effect level » (NOAEL).

Annexe 2 : Cancérogénicité pour l'Homme de facteurs consommés régulièrement ou de facteurs pouvant contaminer les aliments, évalués par le Centre International de Recherche sur le Cancer dans le cadre d'une exposition alimentaire

Depuis les années 1970, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC ou IARC en anglais) évalue la cancérogénicité pour l'Homme de divers agents génotoxiques sélectionnés parmi des facteurs suspectés dans le cas d'expositions professionnelles, environnementales ou liées aux habitudes individuelles ou culturelles. Les évaluations sont réalisées par des groupes d'experts internationaux selon une méthodologie normalisée¹⁸. Les résultats de chaque évaluation sont publiés sous forme d'un résumé, puis l'ensemble de l'évaluation est édité dans une monographie.

Après évaluation, les agents sont classés en différents groupes¹⁹ :

- Groupe 1 : groupe des agents cancérogènes pour l'Homme
- Groupe 2A : groupe des agents probablement cancérogènes pour l'Homme
- Groupe 2B : groupe des agents possiblement cancérogènes pour l'Homme
- Groupe 3 : groupe des agents dont le potentiel cancérogène n'est pas classifiable
- Groupe 4 : groupe des agents probablement non cancérogènes pour l'Homme

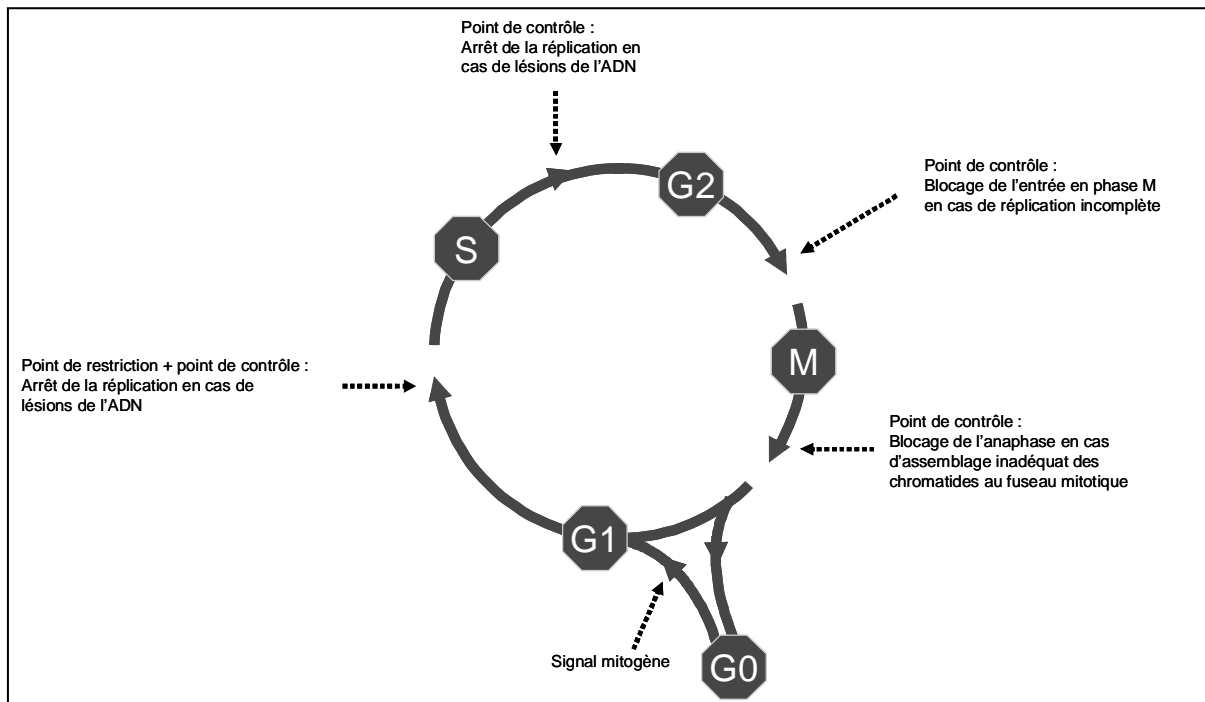
Peu de facteurs génotoxiques ont été examinés dans le cadre d'une exposition alimentaire (Latino-Martel *et al.*, 2007). Les facteurs d'origine alimentaire actuellement classés dans les groupes 1 et 2 sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Classification	Facteur	Origine alimentaire	Référence
Cancérogènes pour l'Homme (Groupe 1)	Aflatoxines	Toxines produites par des moisissures poussant sur les denrées alimentaires	IARC, 2002 Baan <i>et al.</i> , 2007
	Arsenic	Contaminant de l'eau de boisson	IARC, 2004 Straif <i>et al.</i> , 2009
	Boissons alcoolisées Ethanol dans les boissons alcoolisées Acétaldéhyde associé aux boissons alcoolisées	Boissons de consommation courante	IARC, 1988 Baan <i>et al.</i> , 2007 Secretan <i>et al.</i> , 2009
	<i>Helicobacter pylori</i>	Bactérie transmise en partie par l'eau et les aliments souillés	IARC, 1994 Bouvard <i>et al.</i> , 2009
	Poisson salé	Poisson salé façon chinoise	Secretan <i>et al.</i> , 2009
Probablement cancérogènes pour l'Homme (Groupe 2A)	2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]-quinoline (IQ)	Composé néoformé provenant des traitements culinaires	IARC, 1993
	Nitrate et nitrite ingérés	Produit issu de l'activité agricole (nitrate), agent de conservation en salaison (sels nitrités)	Grosse <i>et al.</i> , 2006

¹⁸ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>

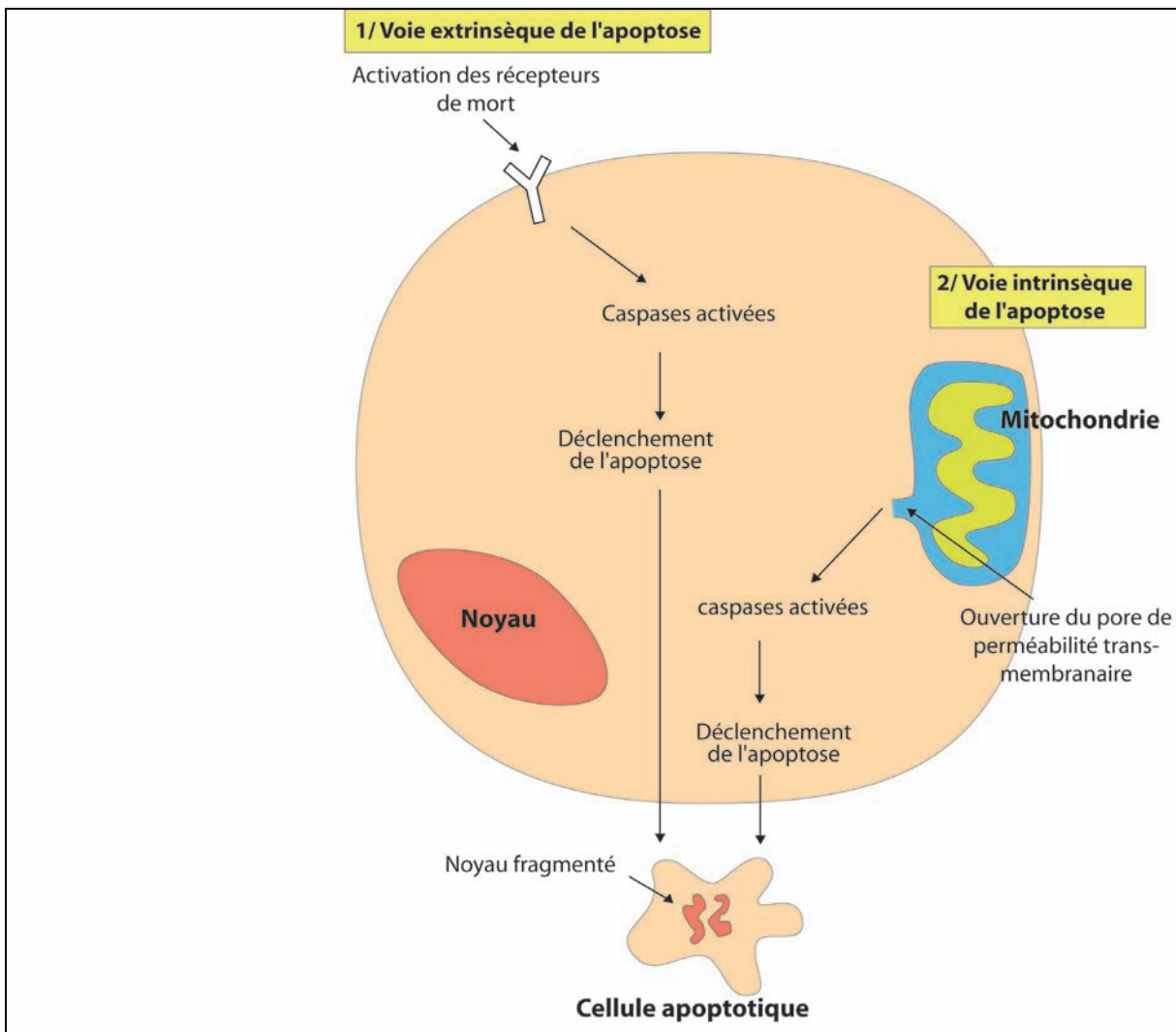
¹⁹ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

Annexe 3 : Schémas du cycle cellulaire et de la mort cellulaire par apoptose



Annexe 3a : Schéma du cycle cellulaire

En réponse à des signaux extracellulaires mitogènes, les cellules quiescentes entrent dans le cycle cellulaire. Un point de restriction et plusieurs points de contrôle permettent de réguler les transitions entre chacune des phases en réponse à l'état physiologique ou à l'environnement de la cellule : le point de restriction de la phase G1 (arrêt des cellules en phase G1 et/ou induction de l'apoptose en absence de stimuli de croissance), les points de contrôle des phases G1 et S (lésions de l'ADN), le point de contrôle en phase G2 (réplication de l'ADN incomplète) et le point de contrôle de la métaphase (défaut d'assemblage du fuseau mitotique).



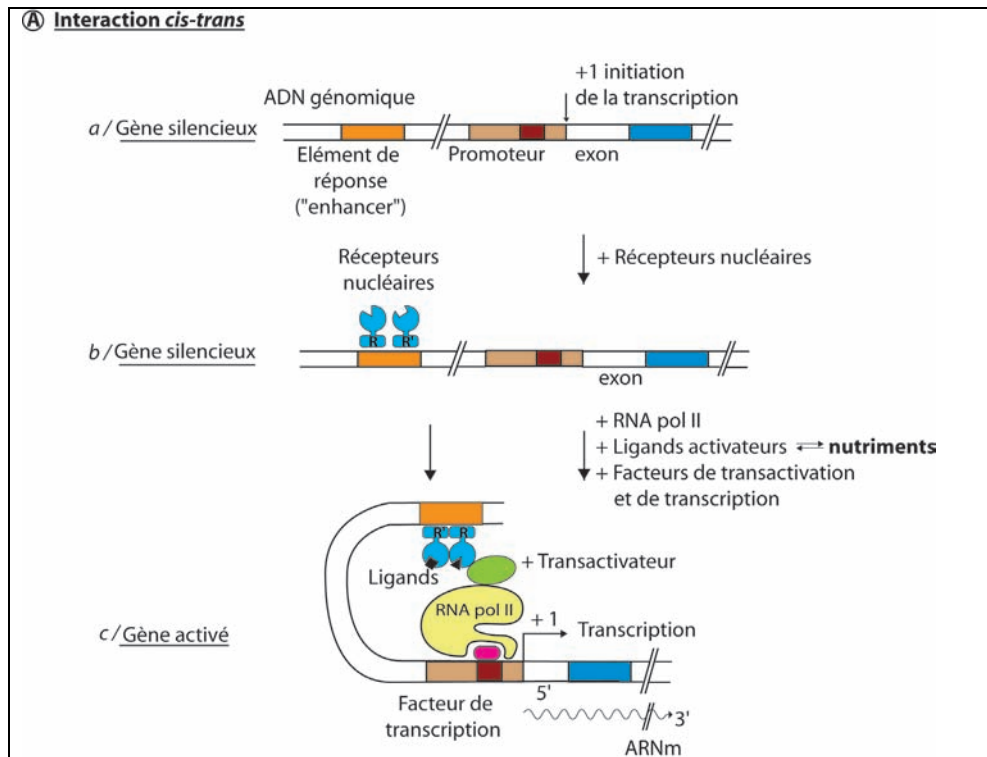
Annexe 3b : Schéma de la mort cellulaire par apoptose

Des signaux proapoptotiques peuvent déclencher un programme de mort de la cellule par deux mécanismes :

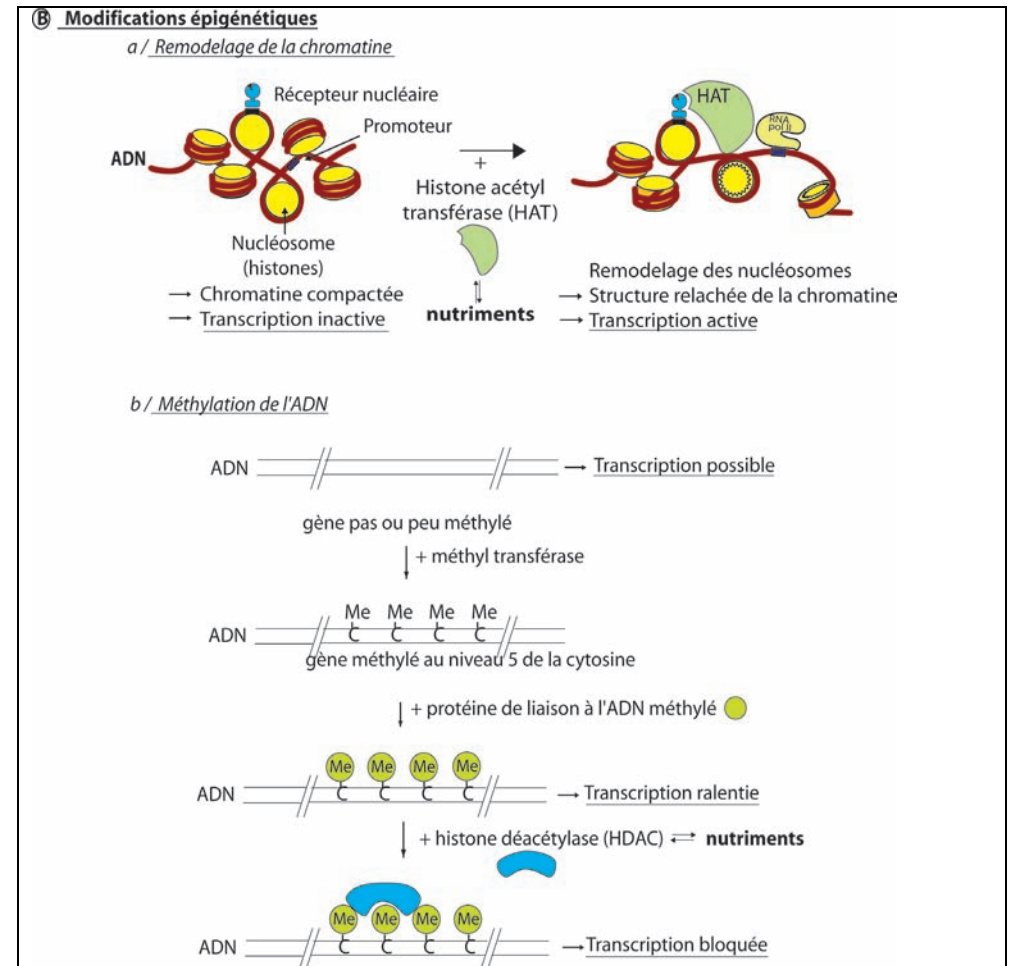
1°/ La voie extrinsèque par activation de récepteurs de mort de surface (FAS) qui va entraîner l'activation de protéases spécifiques, les caspases puis la fragmentation de l'ADN et la mort de la cellule.

2°/ La voie intrinsèque impliquant la mitochondrie avec libération de protéines (cyt-c) à la suite de l'ouverture du pore de perméabilité membranaire. Le processus entraîne l'activation de caspases puis la fragmentation de l'ADN et la mort de la cellule.

Annexe 4 : Effets des facteurs nutritionnels sur l'expression de gènes



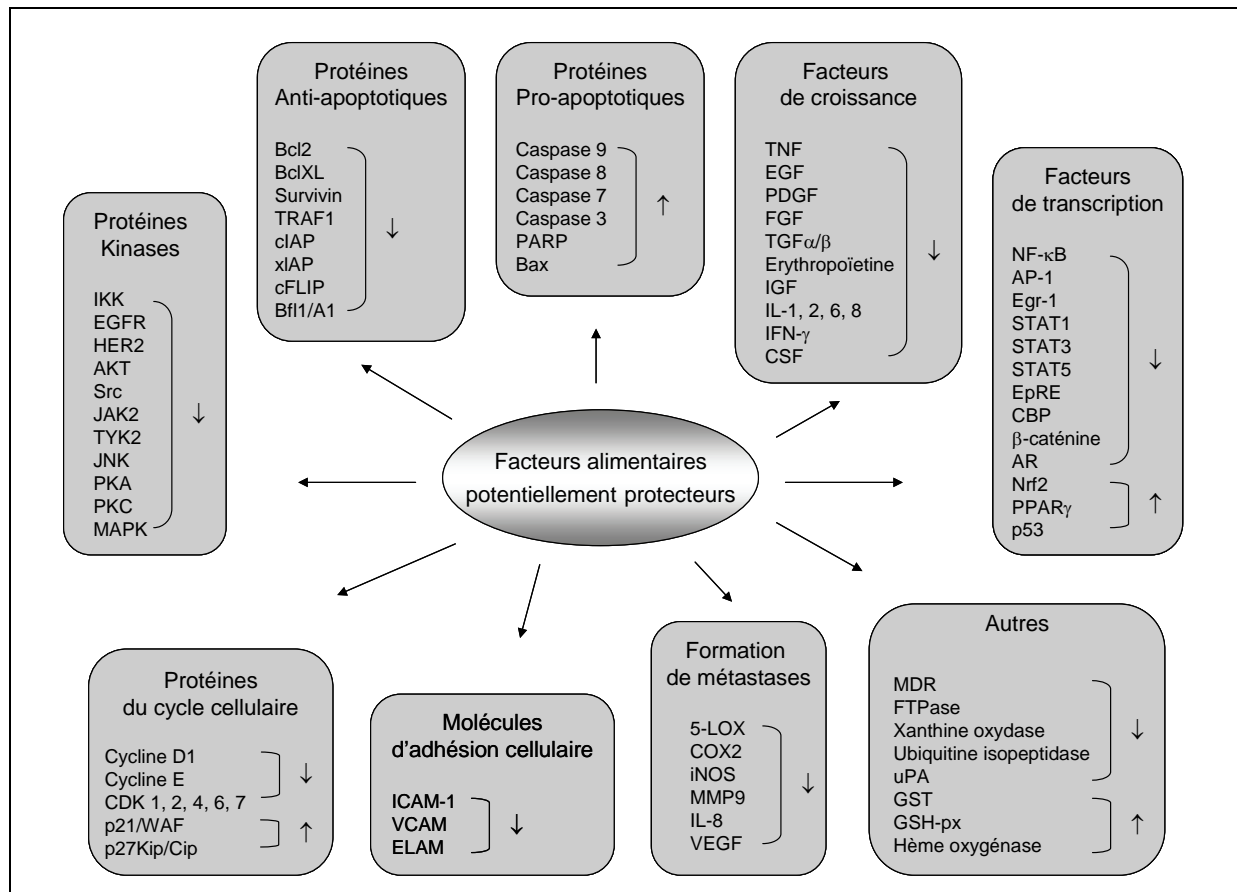
Annexe 4a : Schéma des interactions cis-trans. Les nutriments interviennent sur l'expression des gènes par l'intermédiaire des interactions entre les éléments *cis* (séquences d'ADN) et des facteurs *trans* (facteurs de transcription protéiques, récepteurs nucléaires). Les facteurs *trans* sont souvent activés ou modulés par des ligands de nature métabolique ou alimentaire, par exemple les récepteurs PPARs (acides gras), RAR/RXR (rétinoïdes), LXR (oxystérols), CAR (androgènes), SREBP (cholestérol), AH (hydrocarbures polycycliques aromatiques). Ils agissent souvent sur des gènes clés impliqués dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose. Par exemple le PPAR alpha est mitogène alors que le PPAR gamma est proapoptotique.



Annexe 4b : Schéma des modifications épigénétiques. Les nutriments interviennent sur l'expression des gènes aussi par des modifications épigénétiques incluant les modifications d'histones et de l'ADN par méthylation, acétylation ou phosphorylation. On notera que les contrôles aux niveaux post-transcriptionnel et post-traductionnel par les nutriments (fer, acides gras...) sont encore mal connus.

Annexe 5 : Cibles moléculaires des facteurs alimentaires d'origine végétale ayant des effets protecteurs (d'après Aggarwal et Shishodia, 2006)

Sont illustrées, ci-après, différentes cibles moléculaires sur lesquelles certains facteurs alimentaires sont capables d'agir. Celles-ci sont impliquées dans divers processus moléculaires ou cellulaires tels que l'apoptose, la prolifération cellulaire, la transcription de gènes, les voies de transduction, l'adhésion ou encore dans la formation de métastases. Sont également mentionnés les effets des facteurs alimentaires sur ces cibles : il peut s'agir d'une inhibition (↓) ou d'une stimulation (↑) de leur expression ou de leur activité.



Formation de métastases : COX-2, cyclooxygenase-2 ; IL-8, interleukin 8 ; iNOS, inducible nitric oxide synthase ; 5-LOX, lipoxygenase 5 ; MMP9, matrix metalloproteinase 9 ; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Molécules d'adhésion cellulaire : ELAM, endothelial leukocyte adhesion molecule ; ICAM-1, intercellular cell adhesion molecule 1 ; VCAM, vascular cell adhesion molecule.

Protéines du cycle cellulaire : CDK1, 2, 4, 6, 7, cyclin-dependent kinases 1, 2, 4, 6, 7.

Protéines kinases : AKT, protein kinase B ; EGFR, epidermal growth factor receptor ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; IKK, I κ B α kinase ; JAK2, janus kinase 2 ; JNK, c jun N-terminal kinase ; MAPK, mitogen-activated protein kinases ; PKA, protein kinase A ; PKC, protein kinase C ; Src, sarcoma kinase ; TYK2, tyrosine protein kinase 2.

Protéines antiapoptotiques : Bcl2, B-cell lymphoma 2 ; BclXL, B-cell lymphoma XL ; Bfl1/A1, Bcl2 fetal liver protein A1 ; cFLIP, FADD-like ICE inhibitory protein c ; cIAP, inhibitor of apoptosis protein c ; TRAF1, TNF Receptor Associated Factor 1 ; xIAP, inhibitor of apoptosis protein x.

Protéines proapoptotiques : Bax, Bcl2-associated x protein ; PARP, polyadenosine-5'-diphosphate-ribose polymerase.

Facteurs de croissance : CSF, colony-stimulating factors ; EGF, epidermal growth factor ; FGF, fibroblast growth factor ; IFN- γ , interferon γ ; IGF, insulin-like growth factor ; IL-1, 2, 6, 8, interleukins 1, 2, 6, 8 ; PDGF, platelet-derived growth factor ; TGF α/β , transforming growth factor α/β ; TNF, tumor necrosis factor.

Facteurs de transcription : AP-1, activator protein-1 ; AR, androgen receptor ; CBP, CREB binding protein ; Egr-1, early growth response protein 1 ; EpRE, electrophile response element protein ; NF- κ B, nuclear factor-kappa B ; Nrf2, NF-E2-related factor ; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ ; STAT 1, 3, 5, signal transducer and activator of transcription 1, 3, 5.

Autres : FTPase, farnesyl-protein transferase ; GSH-px, glutathione peroxidase ; GST, glutathione S-transferase ; MDR, multidrug resistance ; uPA, urokinase-type plasminogen activator.

Glossaire

Acétylation des histones : Ajout d'un radical acétyl (CH₃CO-) sur les histones (protéines associées à l'ADN). L'acétylation des histones modifie la structure de la chromatine et joue un rôle, entre autres, dans la régulation de l'expression des gènes.

Acides gras polyinsaturés (AGPI) : Molécules organiques constituées d'une chaîne carbonée portant un groupement carboxyle (-COOH) à l'une de ses extrémités et qui présentent au moins deux insaturations (liaisons doubles entre deux carbones de la chaîne carbonée). Il existe deux familles d'AGPI importantes, les AGPI des familles oméga-3 et oméga-6, qui ont leur première double liaison positionnée respectivement à 3 et 6 carbones de l'extrémité méthyle (-CH₃). Les précurseurs des AGPI des familles oméga-3 et 6 ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Ils sont dits « acides gras indispensables ».

Additif alimentaire : La directive 89/107/EEC du conseil Européen du 21 décembre 1988, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine, a défini les additifs alimentaires comme « toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi, et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même, ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires ».

Adduits à l'ADN : Complexe résultant de la liaison covalente (stable) entre un produit chimique et l'ADN.

Adiponectine : hormone produite majoritairement par le tissu adipeux. Elle est impliquée dans le métabolisme des lipides et des glucides et la régulation du poids corporel. Elle exerce des effets insulino-sensibilisants, anti-inflammatoires, anti-prolifératifs... Elle est régulée négativement en situation d'obésité : les taux plasmatiques d'adiponectine diminuent en cas d'obésité.

Aglycone : Les microconstituants des végétaux sont souvent associés à un glucide simple formant ainsi un glycoside. La fraction non glucidique du glycoside est appelée aglycone.

Allèle : Version d'un gène portée par un chromosome.

Angiogenèse : Formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants. L'angiogenèse favorise la croissance des tumeurs en permettant l'apport d'oxygène et de macronutriments, ainsi que l'élimination des déchets métaboliques produits par les cellules tumorales.

Antioxydant : Molécule capable de neutraliser des radicaux libres, et donc de protéger la cellule des lésions induites par ces radicaux libres. Des antioxydants peuvent être apportés par l'alimentation (vitamines E et C, caroténoïdes, certains polyphénols...).

Apoptose : Processus de mort cellulaire programmée qui intervient naturellement au bout d'un certain nombre de divisions cellulaires ou qui peut être déclenchée pour éliminer des cellules présentant des anomalies.

Aromatase : Enzyme de la famille des cytochromes P450 qui favorise la production d'estrogènes à partir d'androgènes dans divers tissus tels que le placenta, les ovaires, les tissus musculaires et graisseux.

Bénéfice-risque : se dit d'une analyse qui a pour objectif d'estimer de façon simultanée les risques et les bénéfices liés à l'exposition à un nutriment ou microconstituant qui présente à la fois des effets bénéfiques et des effets délétères, ou à un aliment qui contient à la fois un ou plusieurs composants bénéfiques (nutriment ou microconstituant) et délétères (ex. : contaminant).

Cancérogenèse : Ensemble des processus conduisant à la transformation d'un tissu constitué de cellules normales (saines) en un tissu cancéreux.

Cancérogénicité : Capacité d'un facteur à déclencher la cancérogenèse chez l'Homme ou dans des modèles animaux.

Cellules germinales : Cellules à l'origine des cellules reproductrices ou gamètes (spermatozoïdes et ovules). Les mutations touchant les cellules germinales sont transmissibles à la descendance d'un individu.

Cellules somatiques : Toutes les cellules du corps humain qui ne sont pas à l'origine des gamètes (spermatozoïdes et ovules). Les mutations touchant les cellules somatiques ne sont pas transmissibles à la descendance d'un individu.

Chimiokine : Protéine produite lors d'une réaction inflammatoire, impliquée dans l'activation des cellules du système immunitaire et jouant un rôle chimiotactique.

Chromatine : Structure constituée d'ADN et de protéines (histones), permettant la compaction de l'ADN dans les cellules eucaryotes (dont l'ADN est contenu dans un noyau isolé du cytoplasme).

Détoxication : Processus permettant l'élimination des molécules exogènes (xénobiotiques tels que les médicaments) ou endogènes (hormones stéroïdes...), potentiellement toxiques pour l'organisme. Les réactions de détoxication se déroulent le plus souvent dans le foie et en deux temps : les réactions de phase I permettent l'inactivation des substrats ; les réactions de phase II permettent par conjugaison de rendre le composé suffisamment hydrosoluble pour être excrété dans la bile ou les urines.

Différenciation cellulaire : Ensemble des processus aboutissant à l'acquisition par une cellule de caractéristiques associées à une spécialisation fonctionnelle.

Dysplasies : Dans un tissu, anomalies de maturation de certaines cellules et augmentation d'assises cellulaires, pouvant être considérées comme des états pré-cancéreux.

Épigénétique : On appelle modifications épigénétiques (par exemple la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones) les modifications réversibles et transmissibles d'une cellule à ses descendantes ne s'accompagnant pas de changements de la séquence nucléotidique de l'ADN.

Facteur de croissance : Molécules protéiniques favorisant la division mais également la différenciation des cellules. Les facteurs de croissance interviennent tout particulièrement dans la régénération des tissus après une lésion et ils jouent également un rôle important dans la cancérogenèse.

Folates/acide folique : les folates, qui sont apportés par les aliments (en particulier les légumes à feuilles), sont les précurseurs naturels de l'acide folique (vitamine B9).

Gène suppresseur : Gène, qui lorsqu'il est actif, contribue à empêcher le développement de tumeurs. Généralement, il code une protéine impliquée dans le contrôle négatif de la multiplication cellulaire (par exemple l'inhibition de la prolifération cellulaire ou l'induction de l'apoptose).

Génotoxique : On qualifie de génotoxique toute substance susceptible d'altérer l'ADN.

Génotype : Ensemble des gènes portés par l'ADN d'une cellule.

Hyperplasie atypique : Prolifération de cellules d'apparence anormale au sein d'un tissu ou d'un organe. Une hyperplasie atypique est présente dans environ cinq pour cent des biopsies effectuées chez les femmes atteintes d'affections bénignes du sein. Le risque de cancer du sein est modérément plus élevé chez les femmes faisant l'objet d'un diagnostic d'hyperplasie atypique.

Incidence : Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés au sein d'une population donnée pendant une période déterminée (généralement un an).

Indice de masse corporelle (IMC) : Indice permettant d'évaluer la corpulence d'un individu. Il est calculé en divisant le poids (en kg) par la taille (en m²) au carré.

Invasion : Dans un tissu solide, les cellules restent normalement en place dans l'organe. Si une tumeur se développe dans l'organe, la masse cancéreuse est tout d'abord limitée par la membrane qui entoure l'organe. Par la suite les cellules tumorales sécrètent des enzymes dégradant la matrice extracellulaire, les métalloprotéinases, qui vont dégrader la membrane et permettre aux cellules cancéreuses d'envahir les

tissus adjacents. Les cellules cancéreuses peuvent ensuite migrer vers d'autres sites *via* la circulation sanguine et le système lymphatique.

Jonctions communicantes : Les jonctions communicantes sont des structures intercellulaires qui assurent les échanges directs d'ions et de petites molécules (de poids moléculaire inférieur à 1600 daltons) entre les cellules. Elles contribuent à la synchronisation des cellules excitables (cœur, cerveau, utérus), ou assurent la coopération métabolique entre les cellules non-excitables (foie, sein...).

Leptine : hormone produite majoritairement par le tissu adipeux. Elle intervient dans la régulation de l'appétit. De plus, elle exerce des effets pro-inflammatoires et stimule la prolifération cellulaire. Sa production est augmentée en situation d'obésité.

Létal : Qualifie un évènement qui provoque la mort. Par exemple, au niveau cellulaire une altération de l'ADN qui provoque la mort de la cellule sera qualifiée de « létale ».

Maladie multifactorielle : Maladie dont le développement est dû à la combinaison de plusieurs facteurs (génétiques et environnementaux).

Maladie multiphasique : Maladie dont le développement comporte plusieurs phases. Par exemple, la cancérogenèse peut être schématiquement découpée en trois phases : l'initiation, la promotion et la progression.

Malignité : Qualifie le caractère « malin » d'une tumeur. Une tumeur « maligne » est généralement caractérisée par une croissance rapide, la capacité d'envahir les tissus voisins puis de s'étendre à d'autres tissus par le biais de métastases.

Métabolisme cellulaire : Ensemble des réactions métaboliques se produisant dans les cellules de l'organisme. Il permet d'extraire l'énergie des nutriments (activité catabolique de dégradation de molécules complexes en molécules simples qui produit de l'énergie) et de synthétiser les constituants nécessaires à la structure et au bon fonctionnement des cellules (activité anabolique de synthèse de molécules complexes à partir de molécules simples).

Métaplasie : Transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié. Par exemple, la métaplasie intestinale correspond à la transformation de tissu gastrique en tissu intestinal.

Méthylation de l'ADN : Modification épigénétique impliquant les ADN méthyltransférases. Chez l'Homme la méthylation des gènes est le plus souvent associée à leur répression. Des défauts de méthylation sont fréquemment observés dans les cellules tumorales : hyperméthylation de gènes suppresseurs de tumeurs alors réprimés ou hypométhylation d'oncogènes alors activés.

Microbiote colique: Ensemble des bactéries peuplant le côlon. Le microbiote colique est indispensable au bon fonctionnement du tractus digestif. Il permet, entre autres, la dégradation de certains composants non dégradables par les cellules humaines, l'absorption des nutriments libérés et la protection vis-à-vis d'agents pathogènes (bactéries pathogènes et virus).

Mitose : Etape du cycle cellulaire des cellules somatiques permettant la duplication des chromosomes de la cellule mère avant la division cellulaire. Théoriquement, les deux cellules filles héritent d'un matériel génétique identique. Des erreurs peuvent cependant survenir lors du partage des chromosomes. Une erreur qui n'est pas létale sera alors transmise lors des divisions suivantes.

Mutation : Modification de la séquence nucléotidique de l'ADN pouvant conduire à, entre autres, une modification de l'activité biologique de la protéine codée par le gène muté.

Oncogène : Gène qui, lorsqu'il est activé, déclenche le développement de tumeurs. Généralement, il code une protéine qui favorise la prolifération cellulaire.

Pénétrante : Une anomalie génétique est pénétrante lorsqu'elle s'exprime, c'est-à-dire que le sujet sera atteint au cours de sa vie par la maladie (par exemple le cancer) correspondant à celle-ci.

Polymorphisme génétique : Variation de la séquence d'un gène (allèle) entre individus dont la fréquence est supérieure ou égale à 1 % dans une population donnée. L'activité biologique de la protéine codée par le gène variant peut être modifiée ou non.

Prévention primaire : Actions visant à réduire la fréquence d'une maladie ou d'un problème de santé dans une population saine, par la diminution des causes et des facteurs de risque.

Radicaux libres : Espèces chimiques présentant un ou plusieurs électrons non appariés, caractérisées par une très grande réactivité et un pouvoir oxydatif. Les radicaux libres sont capables d'altérer les protéines, l'ADN et les membranes des cellules. L'organisme possède des systèmes de défense enzymatiques vis-à-vis des radicaux libres (superoxyde dismutases, etc.).

Rédox : Le statut rédox d'une cellule correspond à l'ensemble des réactions d'oxydo-réduction qui ont lieu dans la cellule. Un déséquilibre entre la présence ou la production de radicaux libres et l'activité des systèmes de défense (antioxydants) induit un stress oxydant.

Réplication de l'ADN : Duplication de l'ADN en phase de mitose, suivie d'un partage égal du matériel génétique entre les deux cellules filles. Des erreurs peuvent cependant survenir lors de la réplication. Une erreur qui n'est pas létale pour la cellule sera transmise aux cellules filles et à leurs descendantes.

Sporadique : Qualifie les cancers qui ne sont pas à composante héréditaire. Les cancers sporadiques résultent principalement de mutations liées à l'exposition à des facteurs environnementaux cancérigènes. Les mutations impliquées ne sont généralement pas transmises à la descendance (sauf si elles concernent les cellules germinales c'est-à-dire les ovules et les spermatozoïdes), en opposition aux mutations des gènes de prédisposition au cancer caractérisant les cancers à composante héréditaire.

Voies aérodigestives supérieures (VADS) : Ensemble des cavités tapissées de muqueuse qui constituent la partie haute de la voie respiratoire et de la voie digestive. La voie respiratoire commence aux narines et comprend successivement les fosses nasales, le nasopharynx ou cavum, l'oropharynx et le larynx. Elle s'arrête à l'origine de la trachée. La voie digestive commence aux lèvres et comprend successivement la bouche, l'oropharynx et l'hypopharynx. Elle s'arrête à l'origine de l'œsophage.

Xénobiotique : Substance étrangère à l'organisme (produit chimique, médicament, contaminant ou constituant des aliments...). Les xénobiotiques sont pris en charge par les enzymes de détoxification puis excrétés dans les urines et les selles.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr