



**HAL**  
open science

## Nutrition et cancer, le point en 2009

Cécile Dagallier

► **To cite this version:**

Cécile Dagallier. Nutrition et cancer, le point en 2009. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-01084603

**HAL Id: dumas-01084603**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01084603>**

Submitted on 19 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ex. 9



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2009

N° 7020

TITRE

**NUTRITION ET CANCER, LE POINT EN 2009**

THESE

**Présentée pour l'obtention du titre de DOCTEUR EN PHARMACIE  
Diplôme d'Etat**

**Cécile DAGALLIER**  
Née le 3 août 1983 à Echirolles (38)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble  
Le 11 juin 2009

JURY

Président du jury et Directeur de thèse :  
Madame Isabelle HININGER-FAVIER ; Maître de conférences des Universités,  
UFR de Pharmacie Grenoble.

Membres :  
Madame Cécile BATANDIER ; Maître de conférences des Universités ; UFR de  
Pharmacie Grenoble.  
Madame Pierrette GUILHENDOU ; Pharmacien titulaire d'officine.  
Mademoiselle Sandrine PAMIES ; Docteur en pharmacie.

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises  
dans les thèses ; ces opinions sont considérées propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2009

N°

TITRE

**NUTRITION ET CANCER, LE POINT EN 2009**

THESE

**Présentée pour l'obtention du titre de DOCTEUR EN PHARMACIE  
Diplôme d'Etat**

**Cécile DAGALLIER**

Née le 3 août 1983 à Echirolles (38)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble  
Le 11 juin 2009

JURY

Président du jury et Directeur de thèse :

Madame Isabelle HININGER-FAVIER ; Maître de conférences des Universités,  
UFR de Pharmacie Grenoble.

Membres :

Madame Cécile BATANDIER ; Maître de conférences des Universités ; UFR de  
Pharmacie Grenoble.

Madame Pierrette GUILHENDOU ; Pharmacien titulaire d'officine.

Mademoiselle Sandrine PAMIES ; Docteur en pharmacie.

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises  
dans les thèses ; ces opinions sont considérées propres à leurs auteurs.





# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice-Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

## PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Génétique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (UVHCI)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (DPM)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (UVHCI)
FAVIER	Alain	Biochimie (LCIB / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (DPM)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (DPM)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (LBFA)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (DPM)

## PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
DPM :	Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR :	Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radiopharmaceutiques
HP2 :	Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA :	Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB :	Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologique
UVHCI :	Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour du 11/09/07

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

**Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT**  
**Vice-Doyen : Mme Edwige NICOLLE**

**Année 2007-2008**

**MAITRES DE CONFERENCE EN PHARMACIE**

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (LAPM)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (CHU/ THEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (LBFA)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (DPM)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (LCIB)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (UVHCI)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (DPM)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (NVMC)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio-organique (DPM)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (IBS)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (DPM)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (DPM)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (UVHCI / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (DPM)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (DPM)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (LBFA)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (LCBM)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (LECA)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (DPM)
MELO DE LEMA	Christelle	Biostatistiques (LECA)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (DPM)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (LCIB)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (DPM)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (DPM)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (DPM)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (UVHCI)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-organique (DPM)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (DPM)

Mise à jour du 11/09/07

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

**Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT**  
**Vice-Doyen : Mme Edwige NICOLLE**

**Année 2007-2008**

**ENSEIGNANTS ANGLAIS**

FITE                      Andrée  
GOUBIER                Laurence

**POSTES D'ATER**

½ ATER	RECHOUM	Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI	Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE	Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF	Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE	Yves	Biologie Cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR	Marine	Chimie organique

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

BOUTABOUL            Christel            Chimie Inorganique (DPM)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologique  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour du 11/09/07

## REMERCIEMENTS

**A Madame Isabelle HININGER-FAVIER,**

*Qui me fait l'honneur de présider mon jury, qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a apporté son aide au cours de sa réalisation,*

*Avec mes sincères remerciements.*

**A Madame Cécile BATANDIER,**

*De me faire l'honneur de composer le jury,*

*Avec toute ma reconnaissance.*

**A Madame Pierrette GUILHENDOU,**

*De me faire l'honneur de composer le jury,*

*Avec toute ma reconnaissance.*

**A Mademoiselle Sandrine PAMIES**

*De me faire l'honneur de composer le jury et de m'avoir énormément appris pendant mon stage de sixième année.*

*Avec toute ma reconnaissance.*

**A mes parents,**

*Pour leur amour, leur patience et leur soutien.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma plus grande affection et de ma reconnaissance.*

**A Louis,**

*Pour son amour, son aide précieuse et son soutien au quotidien.*

**A Anne et Erwann,**

*Pour tous les bons moments partagés, passés et à venir et leur présence à mes côtés pendant toutes ces années.*

**A ma famille.**

**A mes amis.**

*Que ton aliment soit ta seule médecine ! Hippocrate*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>1 LE CANCER ET LES ANTIOXYDANTS.....</b>	<b>12</b>
1.1 LE CANCER.....	12
1.1.1 <i>Un problème de santé publique [3].....</i>	12
1.1.2 <i>Epidémiologie [1].....</i>	12
1.1.3 <i>La cancérogénèse.....</i>	19
1.1.4 <i>Etiologies des cancers.....</i>	21
1.2 LES ANTIOXYDANTS.....	25
1.2.1 <i>Rappel sur le stress oxydant [6] [7].....</i>	25
1.2.2 <i>Les vitamines antioxydantes [12] [13] [14].....</i>	27
1.2.3 <i>Les caroténoïdes.....</i>	36
1.2.4 <i>Les minéraux antioxydants.....</i>	41
1.2.5 <i>Les polyphénols.....</i>	46
<b>2 BENEFICE DES FRUITS ET DES LEGUMES.....</b>	<b>49</b>
2.1 ETUDES DES RELATIONS ENTRE NUTRITION ET CANCERS.....	49
2.1.1 <i>Première période : De 1980 à 1997 ; Evocation du rôle protecteur des fruits et légumes par les études épidémiologiques de cohortes.....</i>	50
2.1.2 <i>Deuxième période : 1996 à 2001 ; les nouvelles études.....</i>	53
2.1.3 <i>Deuxième période : méta-analyse des études de cohortes et études cas-témoins [50].....</i>	54
2.1.4 <i>L'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (étude EPIC) fait le point en 2003 [51] [54] [55].....</i>	65
2.1.5 <i>Pour Résumer.....</i>	74
2.1.6 <i>Qu'en est-il en 2007 ? [64].....</i>	78
2.1.7 <i>Conclusion [54].....</i>	80
2.2 BENEFICE DES FRUITS ET DES LEGUMES SUR LA MORTALITE TOTALE.....	80
2.2.1 <i>Etudes prospectives.....</i>	81
2.2.2 <i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), Etude de mortalité dans la cohorte Espagnole [76].....</i>	82
<b>3 ETUDES DE SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS.....</b>	<b>83</b>
3.1 NUTRITIONAL INTERVENTION TRIALS LINXIAN [77].....	83
3.2 $\alpha$ -TOCOPHÉROL, $\beta$ -CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY (ATBC) [78] [79].....	83
3.3 $\beta$ -CAROTENE AND RETINOL EFFICACY TRIAL (CARET) [80].....	84

3.4	PHYSICIAN'S HEALTH STUDY (PHS) [81] .....	84
3.5	DISCUSSION DES ETUDES DE PREVENTION PRIMAIRES : LINXIAN, ATBC, CARET ET PHS.....	85
3.6	SU.VI.MAX. ....	86
3.6.1	<i>Le contexte scientifique</i> [83].....	86
3.6.2	<i>Objectifs</i> .....	87
3.6.3	<i>Protocole</i> .....	87
3.6.4	<i>Les critères de jugements</i> [83] [84] .....	89
3.6.5	<i>Résultats de l'étude sur la consommation alimentaire</i> .....	89
3.7	NUTRITIONAL PREVENTION OF CANCER TRIAL [102].....	99
3.8	SELENIUM AND VITAMIN E CANCER PREVENTION TRIAL (SELECT) .....	100
3.8.1	<i>Contexte</i> [104] .....	100
3.8.2	<i>L'objectif</i> [103].....	100
3.8.3	<i>Méthode</i> [104] .....	100
3.8.4	<i>Dosages</i> [104].....	101
3.8.5	<i>Résultats</i> [104] [105] [106] .....	101
3.8.6	<i>Conclusion</i> : [105] [106].....	102
<b>4</b>	<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>103</b>
4.1	DISCUSSION SUR LES EFFETS DES FRUITS ET DES LEGUMES SUR LE RISQUE DE CANCER .....	103
4.1.1	<i>Résultats des études de cohortes et études cas-témoins</i> .....	103
4.1.2	<i>Résultats des trente dernières années selon les différentes périodes</i> .....	103
4.2	DISCUSSION SUR LES EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS SUR LE RISQUE DE CANCER .....	107
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>110</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>113</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>126</b>



## **INTRODUCTION**

La nutrition est un déterminant majeur de l'état de santé. Il y a encore peu, cette dimension de santé publique était conçue en référence aux carences graves conduisant à divers types de malnutrition sévères, qui demeurent beaucoup trop fréquentes dans le monde. A partir des années 70, en France et dans les sociétés d'opulence, l'influence de la nutrition et de l'alimentation dans le déterminisme des pathologies courantes a d'abord été démontrée par les relations entre apports lipidiques, dyslipidémie, hypercholestérolémie et maladies cardiovasculaires.

C'est beaucoup plus récemment que des arguments scientifiques, issus d'études épidémiologiques, écologiques, ont permis d'émettre l'hypothèse d'une relation entre alimentation et cancer [1].

Les premières études, datant des années 1980, ont montré un effet préventif important des fruits et des légumes riches en antioxydants. Au fil des années, les études ne retrouvent pas aussi nettement les effets protecteurs des fruits et des légumes. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une teneur amoindrie en antioxydants des fruits et des légumes en lien avec une modification de nos modes alimentaires. De nombreux facteurs pourraient être en cause : fruits récoltés avant maturité, utilisation de pesticides, produits transformés par l'industrie agro-alimentaire [2]. Ces facteurs participeraient à une alimentation trop riche en calories vides, déséquilibrée sur le plan des apports énergétiques, et trop pauvre en micronutriments. Ces hypothèses doivent néanmoins être vérifiées.

Est-il donc toujours possible de nos jours de prévenir les pathologies liées au vieillissement (comme les cancers) par une alimentation riche en fruits et légumes ? Dans le cas contraire, la consommation de compléments alimentaires antioxydants peut-elle nous fournir en toute innocuité ces micronutriments protecteurs ?

C'est à ces questions que nous essayons de répondre.

# **1 LE CANCER ET LES ANTIOXYDANTS**

## **1.1 LE CANCER**

### **1.1.1 Un problème de santé publique [3]**

Le cancer reste l'un des plus gros défis de notre époque. Si les traitements ont fait de gros progrès et si la fréquence de certains cancers a tendance à diminuer, d'autres sont en augmentation constante. Aujourd'hui, les cancers constituent en France, comme dans la plupart des pays développés, un problème majeur de santé publique. A titre d'illustration, le coût du cancer pour le système de santé a été évalué à 15 milliards d'euros en 2002.

### **1.1.2 Epidémiologie [1]**

Chaque année, environ 24 000 nouveaux cas de cancer et 143 000 décès par cancers sont enregistrés en France, représentant ainsi 27% de la totalité des décès (Francim, 1995). Cette maladie, située au deuxième rang des causes de mortalité après les maladies cardiovasculaires, est aussi la plus redoutée par 56% des français (CFES, 2000).

#### **1.1.2.1 Incidence**

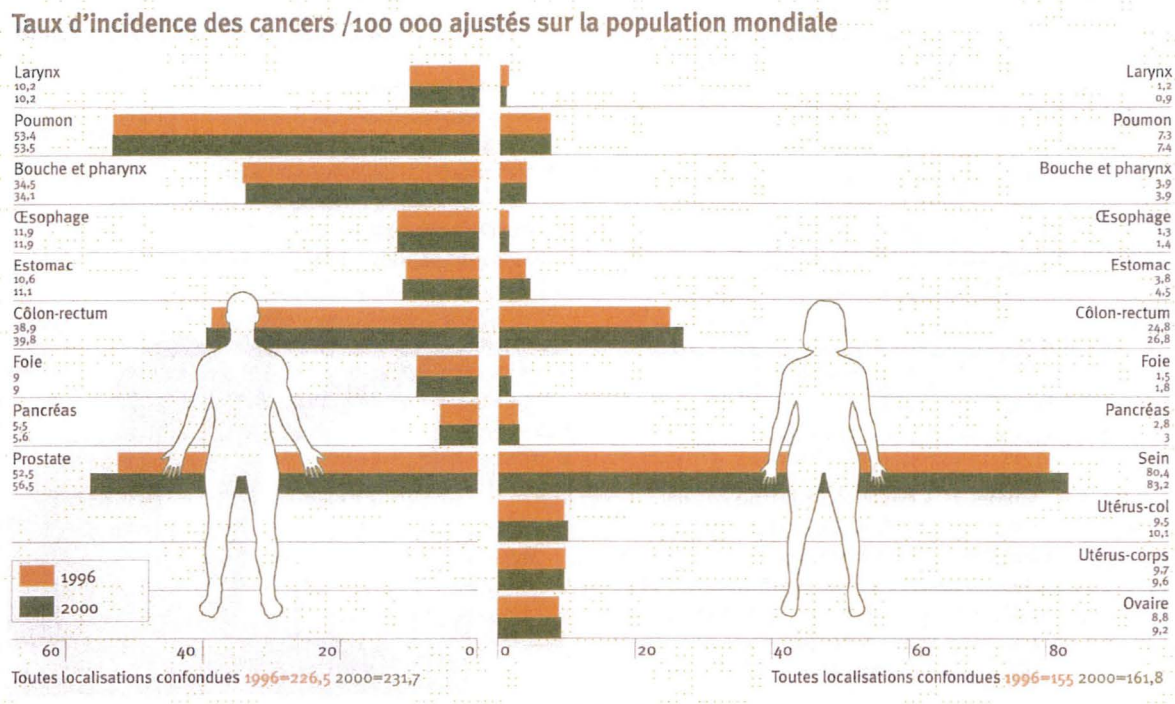
- **Dans le monde [1] [3]**

A certaines exceptions nationales et locales près, les pays en voie de développement d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie présentent des taux élevés des cancers de l'estomac, du foie et du col de l'utérus. Ils présentent également des taux relativement élevés de cancer des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx et œsophage). De leur côté, les pays développés d'Europe, d'Australie et d'Asie présentent des taux relativement élevés de cancers du côlon et du rectum, de cancer du sein, de l'endomètre et de la prostate. Ces cancers deviennent de plus en plus nombreux dans les zones urbaines des pays en voies de développement.

Les taux de cancers peuvent changer de manière spectaculaire au cours du temps. Par exemple, pour la plupart des populations du monde développé, le cancer de l'estomac a rapidement décliné ces dernières décennies, alors que les taux de cancers du côlon, du sein et de la prostate ont augmenté. De même, les incidences des cancers changent rapidement dans les pays en voie de développement à mesure que la population vieillit et que ces pays deviennent de plus en plus industrialisés et urbanisés. Ces variations liées au temps, aux migrations et à l'urbanisation indiquent que les taux de cancers sont fortement influencés par des facteurs environnementaux, notamment les régimes alimentaires, et que le risque de cancers pourrait dans une large mesure être diminué.

A l'échelle mondiale, le cancer du poumon, principalement lié au tabagisme, est désormais le cancer le plus courant. Le cancer de l'estomac arrive en deuxième position. L'association la plus forte avec le régime alimentaire a été attribuée au cancer colorectal, l'un des principaux cancers des voies aéro-digestives. Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez la femme, à la fois dans les pays développés et dans les zones urbanisées des pays en voie de développement. (**FIGURE 1**).

**FIGURE 1 : Taux d'incidence des cancers/100 000 ajustés sur la population mondiale chez les hommes et les femmes en 1996 et en 2000 [3].**



5 : La standardisation par rapport à la population européenne donne des valeurs plus élevées que la standardisation par rapport à la population mondiale.

**-Les variations géographiques : De grandes variations existent entre les pays. [1] [3]**

Par exemple, à âge égal, il y a 145 fois plus de mélanomes de la peau en Australie, pays ensoleillé où la majeure partie de la population a la peau claire, qu'à Bombay, pays ensoleillé où la population a la peau foncée. Les facteurs génétiques ne peuvent pas expliquer entièrement les grandes variations d'incidence observées entre populations.

Une grande partie des cancers devrait pouvoir être évitée, car le fait qu'il existe des populations dans lesquelles certains cancers sont très peu fréquents démontre que l'apparition des cancers n'est pas un phénomène inéluctable.

### **-Les variations en fonctions du sexe [1] [3]**

Le nombre de cancers en fonction du sexe diffère selon la localisation de ce cancer (FIGURE 1).

Autrefois il y avait plus de cancers chez la femme que chez l'homme dans tous les pays. Aujourd'hui, ce n'est plus vrai dans les pays industrialisés où la mortalité par cancer est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Cela s'explique par une forte diminution du cancer de l'utérus, et une augmentation importante du cancer du poumon chez l'homme. En 1995, la mortalité par cancer du poumon est 7,5 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme en France alors que, 45 ans plus tôt, elle n'était que 3,4 fois plus élevée. La surmortalité masculine est importante pour les localisations liées à la consommation de tabac et/ou d'alcool.

### **-Variation en fonction de l'âge [1] [3]**

En dehors des cancers rares de l'enfant, l'incidence du cancer est voisine de zéro à l'adolescence et augmente ensuite progressivement jusqu'à être très élevée chez les personnes âgées.

Les rétinoblastomes et les néphroblastomes sont plus fréquents chez les enfants. Les tératomes et les séminomes du testicule sont plus fréquents entre 20 et 30 ans. L'incidence du cancer du col de l'utérus augmente jusqu'à la ménopause et ensuite se stabilise, voire diminue.

- **En France [1] [3]**

L'importance relative des cancers (données brutes) au sein de la population française évolue avec le temps. Alors qu'il y a cinquante ans le cancer de l'estomac était le plus répandu, les cancers liés au métabolisme hormonal sont actuellement parmi les plus nombreux. D'après les estimations du Réseau Français des Registres de Cancer (Francim) pour l'année 1995, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme (34 000 nouveaux cas par an) et

arrive en première position ; le cancer colorectal (33 000 cas), un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme, arrive en deuxième position; l'incidence du cancer de la prostate (26 000 nouveaux cas par an) dépasse l'incidence du cancer du poumon chez l'homme (17 000 nouveaux cas par an). L'incidence du cancer du poumon chez la femme reste nettement inférieure au taux masculin, malgré une progression considérable.

La **FIGURE 1** donne une estimation du nombre de nouveaux cas de cancers en France en 1996 et 2000, standardisés sur la population mondiale (CIRC, 2002). On peut y voir une tendance à l'augmentation sur cette période pour certains cancers (prostate, sein, et côlon-rectum). Ils doivent par conséquent faire l'objet de mesures particulières en termes de prévention (afin de limiter l'exposition aux facteurs de risques) et de surveillance [3].

Si l'on compare les taux standardisés sur la population européenne, la France se situe au 5ème rang pour le cancer de la prostate, alors que les pays méditerranéens (notamment l'Italie et l'Espagne) ont les taux les plus bas. La France se situe au troisième rang pour le cancer du sein, tandis que les pays méditerranéens ont de nouveau les taux les plus faibles. On ne peut qu'être frappé par la similarité de la répartition géographique de ces deux cancers, qui suggère l'existence de facteurs étiologiques communs.

Pour le cancer du poumon, la France se caractérise par un taux global égal à la moyenne européenne.

Le taux d'incidence du cancer colorectal, pour les hommes et pour les femmes, est un peu plus élevé que celui de la moyenne européenne. La France se distingue également avec un taux élevé de cancers de la bouche, du pharynx, notamment en relation avec le tabagisme et la consommation d'alcool.

La probabilité pour un français d'avoir un cancer au cours de sa vie est actuellement évaluée à 47% pour les hommes (soit près d'un homme sur deux), et 37% pour les femmes (soit plus d'une femme sur trois). (SCHP, 2000).

**TABLEAU 1 : Incidence des cancers en 2002 et mortalité par cancers en 2001 chez les hommes et les femmes en France [4].**

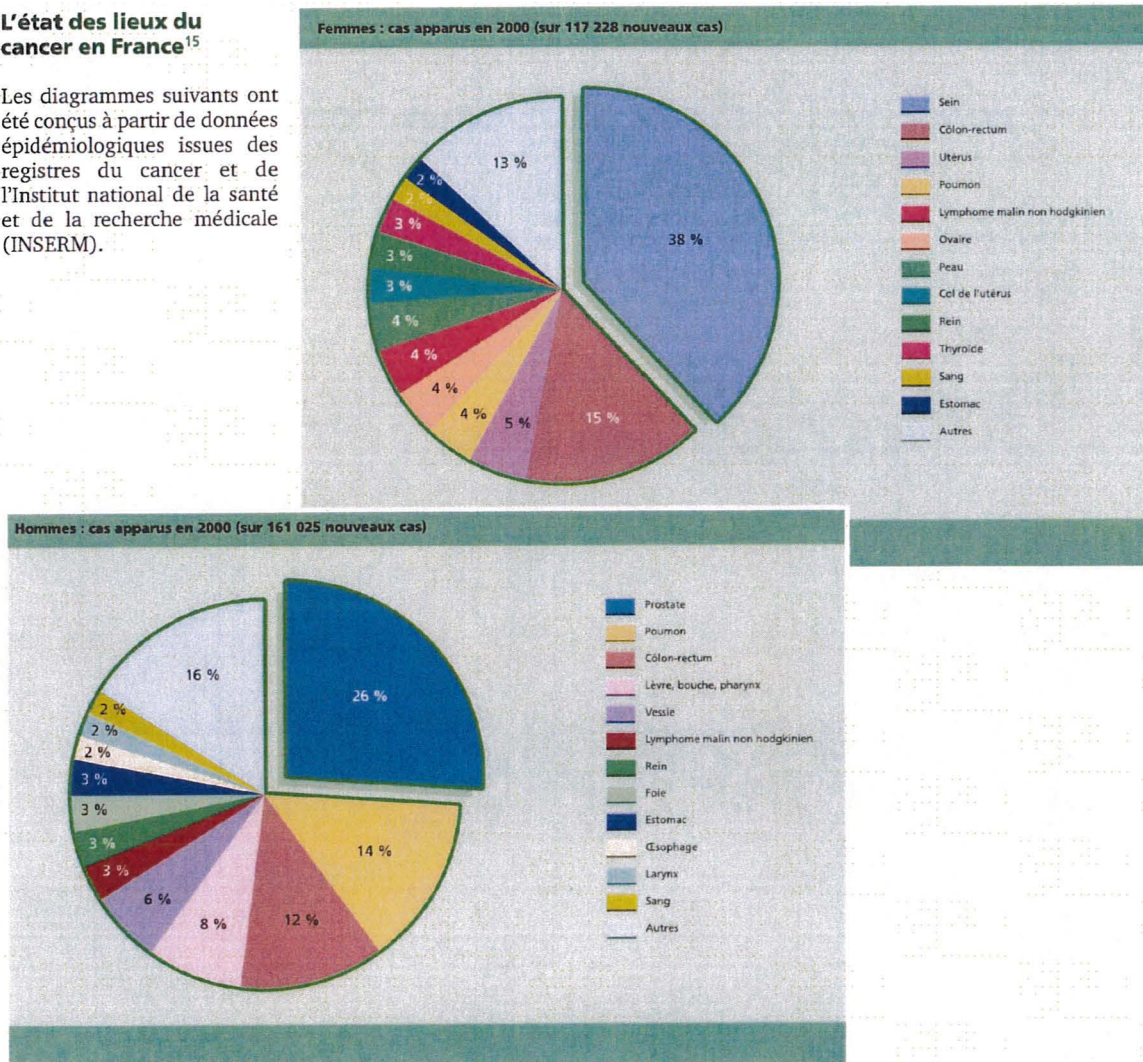
Site de cancer	Incidence (année 2002)	Mortalité (année 2001)
Hommes		
Prostate	29 000 nouveaux cas	9 100 cas
Poumon	23 000 nouveaux cas	21 000 cas
Côlon-rectum	19 000 nouveaux cas	8 400 cas
Bouche-pharynx-larynx	17 000 nouveaux cas	5 300 cas
Vessie	9 000 nouveaux cas	3 200 cas
Foie		5 200 cas
Pancréas		3 700 cas
Estomac		3 100 cas
Œsophage		3 400 cas
Femmes		
Sein	42 000 nouveaux cas	11 000 cas
Côlon-Rectum	16 000 nouveaux cas	7 500 cas
Mélanome	4 700 nouveaux cas	
Ovaire	4 700 nouveaux cas	3 200 cas
Corps utérin	6 000 nouveaux cas	2 900 cas
Poumon	4 500 nouveaux cas	4 400 cas
Pancréas		3 500 cas
Leucémies		2 400 cas
Lymphome non Hodgkin		2 000 cas
Estomac		2 000 cas



**FIGURE 2 : Incidence des cancers en France chez les hommes et les femmes en France, 2000 [3].**

**L'état des lieux du cancer en France<sup>15</sup>**

Les diagrammes suivants ont été conçus à partir de données épidémiologiques issues des registres du cancer et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).



**1.1.2.2 La mortalité**

- En France [1] [3]

Les tumeurs malignes représentent les premières causes de mortalité chez les hommes (29% de l'ensemble des décès en 1995) et la seconde chez les femmes, après les maladies cardiovasculaires (23% de l'ensemble des décès en 1995). Elles sont responsables également de 40% de la mortalité prématurée entre 35 et 65 ans chez les hommes et 48% chez les femmes. Ces chiffres prennent toute leur importance dans le contexte de vieillissement de la population



que connaît actuellement la France. Le cancer est responsable d'un décès sur trois chez les hommes et d'un sur quatre chez la femme. La mortalité est principalement due aux cancers du poumon (26 225 décès), du côlon-rectum (17 097), du sein (11 643) et de la prostate (9 789). La mortalité par cancer présente une disparité interrégionale qui s'atténue mais demeure importante : les régions du nord et de l'est de la France présentent une surmortalité par rapport à la moyenne nationale, alors qu'à l'inverse, le sud enregistre une sous-mortalité. En 2000, on dénombrait 150 045 décès par cancer en France, 92 311 hommes et 57 734 femmes (sex-ratio H/F 1.6) soit 324/100 000 hommes et 191/100 000 femmes.

Le nombre de décès par site de cancer en France chez les hommes et les femmes en 2001 est détaillé dans le **TABLEAU 1**.

- **En Europe [3]**

L'évolution jusqu'en 1996 des taux de mortalité standardisés sur la population européenne (exprimés en nombre de décès pour 100 000 habitants) montre que la mortalité par cancer du poumon reste très élevée pour les hommes (70 pour 100 000) et a augmenté pour les femmes (10 pour 100 000), en raison de la forte incidence et du mauvais pronostic de ce type de cancer. En revanche, la mortalité par cancer des voies aérodigestives supérieures, ainsi que par cancer de l'estomac, continue de décroître. Enfin, la mortalité par cancer du sein augmente légèrement (29 pour 100 000) malgré les dépistages précoces et les progrès thérapeutiques (la survie à cinq ans atteint 75%).

### **1.1.3 La cancérogénèse**

La cancérogénèse est un processus multiphasique.

Grâce aux expériences pratiquées sur les animaux, on sait depuis longtemps que le développement d'un cancer à partir d'un tissu sain peut nécessiter plusieurs décennies et met en jeu plusieurs phases [3].

### **1.1.3.1 Initiation [5]**

L'initiation de la cancérogenèse correspond à une mutation d'un gène cellulaire induite par un carcinogène environnemental ou endogène comme le stress oxydatif. Il est fréquent que le carcinogène chimique soit un procarcinogène et nécessite l'activation des enzymes hépatiques de phase I (dont le cytochrome P450) pour devenir un carcinogène à part entière. L'ADN muté peut s'évader du processus cancérigène grâce aux enzymes de réparation de l'ADN, aux défenses antioxydantes (quand le stress oxydatif est impliqué) et aux enzymes de phase II capables de détoxifier les carcinogènes. Si la cellule reste viable et que son ADN modifié n'est pas (ou est mal) réparé, elle donnera naissance, après division cellulaire, à une cellule dite « mutée » (l'altération génétique est alors irréversible).

### **1.1.3.2 Promotion [3]**

C'est une phase où l'on assiste à la dysrégulation de gènes cellulaires favorisant la prolifération. Cette étape comporte la mise en place de la signalisation cellulaire pour la synthèse de facteurs de croissance, l'utilisation d'hormones se comportant comme des facteurs de croissance au travers de récepteurs spécifiques. Un événement génétique sera nécessaire pour que cette prolifération, qui peut être contenue (tumeur bénigne, dysplasie), devienne incontrôlée et passe au stade de néoplasie. De nombreux mécanismes « épigénétiques » contrôlant la multiplication cellulaire, la mort cellulaire programmée (apoptose) et les communications intercellulaires sont impliqués et modulables par des facteurs endogènes (par exemple : hormones et facteurs de croissance) et exogènes (par exemple nutriments, médicaments et xénobiotiques). A partir de la cellule initiale « anormale », un nombre limité de divisions cellulaires successives, doublant à chaque fois le nombre de cellules, peut suffire à engendrer un nombre considérable de cellules tumorales.

### **1.1.3.3 La Progression [3] [5]**

La progression tumorale, transition de la tumeur bénigne (peu agressive et qui reste localisée) à la tumeur maligne (cancéreuse), consiste en l'accumulation de nouvelles altérations génétiques dans les cellules tumorales et l'acquisition par ces cellules de la capacité à quitter l'organe d'origine et à envahir d'autres organes (vascularisation de la tumeur, invasion des tissus environnants et formation de métastases, puis de tumeurs secondaires).

### **1.1.4 Etiologies des cancers**

#### **1.1.4.1 Une maladie multifactorielle [1] [3]**

Avec une étiologie encore imparfaitement cernée, le cancer est considéré comme une maladie chronique multifactorielle. Dans le déterminisme des cancers, interviennent à la fois des facteurs biologiques individuels (par exemple : prédisposition génétique à certains cancers, polymorphisme génétique...) et des facteurs liés aux comportements individuels et à l'environnement au sens large (par exemple : tabagisme, consommation d'alcool, habitudes alimentaires et natures des aliments/constituants ingérés, sédentarité, prise de médicaments, exposition à des produits chimiques, au soleil, à des virus....)

Dans le cadre des cancers familiaux, qui sont minoritaires (moins de 10% de l'ensemble des cancers), une anomalie génétique est transmise de manière héréditaire. Elle joue alors un rôle déterminant dans la survenue d'un certain type de cancer en créant une prédisposition. Cela se traduit par un risque élevé, une courte période de développement de la maladie et une survenue précoce (avant 40 ou 50 ans).

Pour les autres cancers dits « sporadiques », qui sont de loin les plus nombreux, les facteurs environnementaux et comportementaux évoqués plus haut jouent un rôle majeur. Certains facteurs individuels liés au polymorphisme génétique peuvent influencer la susceptibilité des individus aux facteurs environnementaux (par exemple capacité plus ou moins grande à dé-

toxiquer les composés toxiques absorbés). La fréquence de ces cancers augmente fortement avec l'âge.

Bien qu'il soit difficile de mesurer précisément le poids relatif des facteurs alimentaires dans le déterminisme des maladies, de nombreux arguments suggèrent qu'il est important. Il pourrait contribuer pour 30 à 40 % des cancers chez l'homme et 60% chez les femmes. Même si ces chiffres ne sont qu'indicatifs, ils permettent de prendre conscience de la place importante des facteurs alimentaires dans le déterminisme des maladies chroniques. De plus, l'alimentation offre des possibilités d'interventions en termes de prévention par les messages de santé publique.

#### **1.1.4.2 Modulation de la cancérogène par les facteurs alimentaires [3] [5]**

On pense souvent que l'alimentation a un effet sur le risque de cancers uniquement dans la mesure où elle peut contenir des substances cancérogènes contaminantes. Celles-ci ne semblent contribuer que pour une faible part à l'impact global de l'alimentation sur le risque de cancers. Le rôle des aliments et de la nutrition dans la modification de la cancérogenèse est beaucoup plus complexe : la présence ou l'absence dans l'alimentation de facteurs protecteurs est, semble-t-il, tout aussi importante.

On sait que la consommation alimentaire d'un individu évolue au cours des différentes périodes de la vie, notamment en fonction des besoins nutritionnels, de l'état physiologique et de nombreux paramètres socioculturels. Au delà du rôle strictement nutritionnel qu'on lui reconnaît, l'alimentation apporte tout au long de la vie de l'individu une multitude de composants qui selon leurs activités biologiques potentielles, peuvent intervenir à différentes étapes de la cancérogenèse. Selon les cas, les effets peuvent être défavorables (effets génotoxiques ou effets promoteurs de tumeurs) ou, à l'inverse, favorables (effets détoxifiants ou antipromoteurs de tumeurs). L'effet d'un composant dépend :

- De la quantité ingérée (doses nutritionnelles ou pharmacologiques)
- De sa biodisponibilité (dans l'aliment et dans l'organisme)
- De sa métabolisation par les tissus et la flore intestinale (spécifique à chaque individu)
- Et de ses interactions possibles avec d'autres composants (dans l'aliment et dans l'organisme).

A l'âge adulte, le régime alimentaire peut rester relativement typé et monotone pendant de longues périodes, condition qui permet aux substances consommées régulièrement d'exercer pleinement leur effet. C'est ainsi qu'un régime déséquilibré ou trop riche par rapport aux besoins nutritionnels peut à la longue augmenter le risque de cancers. Inversement, un régime riche en fruits et légumes est non seulement favorable à l'expression des propriétés protectrices de leurs composants, mais il évite l'exposition aux effets délétères d'autres types de régimes.

L'impact à long terme de l'alimentation sur l'individu sera également fonction de son état physiologique et de son état de santé. De plus, diverses études suggèrent qu'un composant alimentaire donné peut avoir des effets différents suivant que l'individu est en bonne santé ou qu'il est atteint d'un cancer. Par exemple, certains micronutriments et microconstituants sont dotés d'activités antioxydantes, qui peuvent jouer un rôle protecteur dans les phases précoces de la cancérogenèse (effet-initiateur). Cependant, ils possèdent d'autres propriétés biologiques potentielles (inhibition de la mort cellulaire et stimulation de la prolifération cellulaire) qui dans les phases avancées de la cancérogenèse, peuvent au contraire se révéler favorables à la croissance tumorale.

- **Rôle de l'alimentation dans l'initiation [5]**

L'alimentation peut jouer un rôle à différents niveaux de la première phase : elle peut être un facteur protecteur en interagissant avec les enzymes de phase I et II, en les inhibant (enzymes de phase I) ou en les stimulant (enzymes de phase II).

Elle peut être par contre cancérigène, soit par transformation de certains de ses constituants en produits mutagènes (viande très cuite en association avec le tabac ou l'alcool par exemple), soit par contamination avec un xénobiotique, soit en créant un terrain inflammatoire ou oxydé.

Les relations entre le stress oxydatif et le cancer s'avèrent très étroites ; les formes réactives de l'oxygène créent des lésions de l'ADN, amplifient les signaux de prolifération et inhibent les antioncogènes comme P53. L'alimentation, par son apport en antioxydant, peut agir en aval, c'est à dire sur la formation excessive de formes réactives de l'oxygène (FRO) responsables de dommages de l'ADN ou de la cellule, de transformation de procarcinogènes en carcinogènes. Mais elle peut aussi agir sur des dommages déjà en place en redonnant à P53 toute sa fonction, en diminuant les signaux de prolifération ou en stimulant l'apoptose.

- **Rôle de l'alimentation dans la promotion [5]**

L'alimentation peut éventuellement jouer un rôle protecteur en inhibant la signalisation intracellulaire par les antioxydants à dose physiologique et certains phytonutriments, en favorisant la communication cellulaire grâce aux phytonutriments. Mais elle peut aussi favoriser la synthèse des facteurs de croissance et elle aura alors un rôle défavorable.

- **Rôle de l'alimentation dans la progression [5]**

Au stade de néoplasie, la croissance tumorale sera encore favorisée par les facteurs de croissance ; cette croissance peut être aussi négativement régulée par certains acides gras (Acides Gras Polyinsaturés), qui entraînent la mort cellulaire très probablement par apoptose. Les oméga-3 s'incorporent dans les membranes des cellules cancéreuses et induisent l'apoptose en

rendant celles-ci plus sensibles au stress oxydatif. Mais de fortes doses d'antioxydants vont s'opposer à cette mort programmée de cellules comportant des aberrations génétiques.

- **Conclusion [3]**

Nous allons donc considérer la relation entre les apports alimentaires et les facteurs de croissance. Cette relation est expliquée en grande partie par l'excès calorique, le surpoids ou l'obésité qui apparaîtront comme des facteurs de risques majeurs pour certains cancers. L'hyperglycémie chronique, qui apparaît quand l'insulinorésistance devient diabète avéré, est source de stress oxydatif et contribue aussi à l'altération de l'organisme. D'autre part, une hyper-ferritinémie est rencontrée quasi-systématiquement chez ces sujets et cette surcharge en fer est pro-oxydante, initiatrice et promotrice de néoplasie.

L'alimentation peut avoir des rôles opposés suivant les nutriments absorbés et suivant l'étape considérée de l'histoire naturelle du cancer. D'autres nutriments peuvent agir sur les deux phases, parfois dans le même sens, parfois au contraire de manière opposée.

La part de l'alimentation dans la genèse des cancers a été estimée à 30%, mais avec une large marge d'incertitude (de 10 à 60%). Au niveau mondial, on estime que la réduction globale de l'incidence des cancers (tous sites confondus) escomptée par une prévention alimentaire se situe entre 30 et 40%. En comparaison, la réduction de l'incidence des cancers correspondant à la diminution du tabagisme (avec un gain maximum pour le cancer du poumon) est de l'ordre de 30%.

## **1.2 LES ANTIOXYDANTS**

### **1.2.1 Rappel sur le stress oxydant [6] [7]**

A l'état physiologique, tout organisme vivant en aérobiose produit des espèces réactives de l'oxygène (ERO), parmi lesquelles des radicaux libres, qui sont utiles en particulier pour la

modulation de certaines activités cellulaires (prolifération, survie, apoptose...), à tel point que ces ERO sont à présent considérés comme de véritables messagers intracellulaires. Ces espèces incluent non seulement des radicaux libres dérivés de l'oxygène (anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ , radical hydroxyle  $\cdot OH$ , radical hydroperoxyde  $HO_2^{\cdot}$ , radical peroxyde  $RO_2^{\cdot}$ , radical alcoyle  $RO^{\cdot}$ ), mais aussi d'autres espèces non radicalaires (peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , acide hypochloreux  $HOCl$ , ozone  $O_3$ , oxygène singulet  $^1\Delta gO_2$ , peroxyde d'azote  $ONOO^{\cdot}$ ).

Les organismes vivants en aérobie se sont adaptés à la vie en présence d'oxygène en développant des systèmes de défenses antioxydants, à la fois enzymatiques et non enzymatiques. Le stress oxydant est une situation dans laquelle la balance entre pro-oxydants (ERO) et antioxydants est déséquilibrée, soit en raison d'une production excessive de ces ERO (par exemple dans les processus d'ischémie-reperfusion, les intoxications par des xénobiotiques, les pathologies chroniques telles que le diabète ou l'athérosclérose...), soit en raison d'un déficit en substances antioxydantes (vitamines antioxydantes d'origine endogène ou nutritionnelle et micronutriments nécessaires à l'activité de certaines enzymes antioxydantes) [8]. Ce stress oxydant est à l'origine de nombreux effets tant au niveau moléculaire que cellulaire. Le vieillissement et de nombreuses pathologies (athérosclérose, diabète, maladies inflammatoires, maladie d'Alzheimer...) s'accompagnent d'un stress oxydant [9].

Les antioxydants sont capables de piéger les radicaux libres et d'intervenir dans les mécanismes de protection contre leurs effets délétères. Les principaux antioxydants apportés par l'alimentation sont des vitamines (E, C), des caroténoïdes, des minéraux (zinc, sélénium) et des micros constituants végétaux (polyphénols). Des apports insuffisants en antioxydants seraient susceptibles de réduire les capacités de défenses de l'organisme contre les radicaux libres. Ces déficits, jouant potentiellement un rôle dans le développement de certains cancers, ont fait l'objet de nombreuses recherches [1].



## **1.2.2 Les vitamines antioxydantes [12] [13] [14]**

### **1.2.2.1 La vitamine E : Tocophérol**

- **L'essentiel [13]**

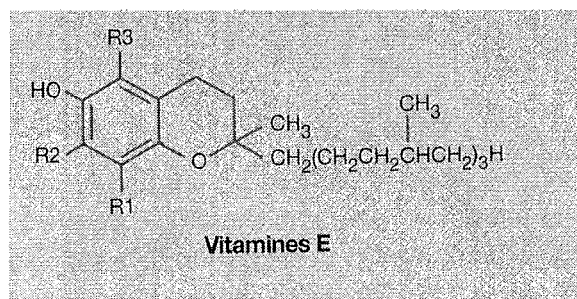
L'appellation de vitamine E recouvre une famille de huit composés appartenant aux tocophérols et aux tocotriénols. Les  $\alpha$ -tocophérols sont les principaux composés responsables de l'activité vitaminique E. La forme naturelle est le D- $\alpha$ -tocophérol (1mg = 0,75 équivalent tocophérol = 1,1 U.I.). La forme synthétique, le DI- $\alpha$ -tocophérol présente environ 75% de l'activité de son homologue naturel (1mg = 0,75 équivalent tocophérol = 1,1 U.I.). La vitamine E est importante par ses propriétés antioxydantes. Elle est présente essentiellement dans les huiles végétales. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont estimés à 12 mg/j pour l'adolescent et l'adulte.

- **Caractéristiques générales [14]**

La présence d'un noyau 6-hydroxy6chromane (ou 6-chromanol), dont la méthyl-substitution sur les carbones C5, C7 et C8 définit la nature du vitamère ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$ ). Le groupement hydroxyle en C6 est responsable des propriétés antioxydantes de la vitamine E. Elle résulte du transfert d'un seul électron, donne naissance au radical chromanoxyle et est aisément réversible.

Il existe une chaîne latérale à 16 atomes de carbone, de structure isoprénique, sur le carbone C2 du noyau chromanol. Cette chaîne est saturée ou insaturée, caractérisant ainsi, respectivement, la famille des tocophérols et celle des tocotriénols (**FIGURE 3**). Elle est responsable de la lipophilie de la molécule. Lorsqu'elle est saturée, trois centres d'asymétrie apparaissent (C2, C4', C8), déterminant la stéréochimie de la molécule.

**FIGURE 3 : Formule chimique de la vitamine E [13].**



**TABLEAU 2 : Vitamères de la vitamine E [13]**

	R3	R2	R1
α-tocophérol α-tocotriénol	CH3	CH3	CH3
β-tocophérol β-tocotriénol	CH3	H	CH3
γ-tocophérol γ-tocotriénol	H	CH3	CH3
δ-tocophérol δ-tocotriénol	H	H	CH3

Les vitamines α et γ sont les deux vitamères naturels les plus communément rencontrés (TABLEAU 2). Ils sont dans la configuration stéréochimique RRR (ce qui signifie que les trois atomes de carbone sont en configuration R). La découverte de la vitamine E à l'université de Berkeley est liée à la mise en évidence de son activité biologique dans certains phénomènes liés à la reproduction (action anti-abortive chez la rate, altération de l'épithélium séminifère chez le rat). Elle fait l'objet d'une première publication en 1922. Les propriétés antioxydantes de la vitamine E sont découvertes plus tard et sont à l'origine d'un grand nombre de travaux depuis cette première publication. Elle est reconnue comme constituant essentiel dans la nutrition de l'homme en 1968. Il est intéressant de noter que les tocophérols et tocotriénols ont été récemment impliqués dans l'induction de l'expression de certains gènes [15].

- **Les effets biologiques [14]**

La principale propriété de la vitamine E est de neutraliser les radicaux issus des lipides peroxydés. La vitamine E sous forme de radical libre devra être régénérée par la vitamine C.

- **Sources alimentaires**

On trouve surtout la vitamine E dans les huiles végétales qui constituent 70 à 80% des apports en cette vitamine. Les fruits et les légumes représentent également une source non négligeable. Dans la plupart des cas, une alimentation équilibrée avec un apport journalier de fruits et légumes permet de couvrir les besoins en vitamines E [14].

En ANNEXE 1 le **TABLEAU I** récapitule la *teneur en vitamine E de quelques aliments* [11].

- **Apports nutritionnels conseillés [14]**

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) ont été déterminés en fonction des besoins énergétiques liés à l'âge. Les ANC en vitamine E ne sont pas atteints par environ le tiers de la population française. Sur le plan diététique, il faut souligner l'intérêt des apports en vitamine E sous la forme d'aliments naturels (légumes, huiles végétales particulièrement riches).

**TABLEAU 3 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine E [14]**

Catégorie	ANC Vitamine E (mg/j)
Nourrisson	4
Enfant de 1 à 3 ans	6
Enfant de 4 à 6 ans	7,5
Enfant de 7 à 9 ans	9
Enfant de 10 à 12 ans	11
Adolescent et adulte, femme enceinte ou allaitante	12

### 1.2.2.2 La vitamine C : acide ascorbique, acide déhydroascorbique

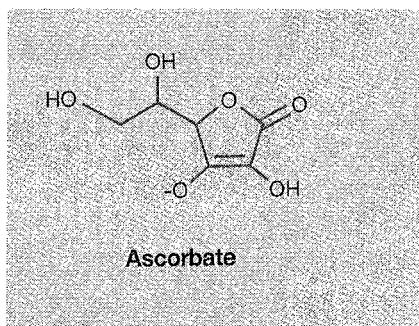
- **L'essentiel [14]**

La vitamine C fait partie des vitamines hydrosolubles et est représentée par deux composés : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique. Le second dérive du premier par oxydation. La vitamine C intervient dans de nombreux processus de synthèse liés aux fonctions physiologiques. Contrairement à beaucoup de plantes et d'animaux, la synthèse endogène de cette vitamine n'existe pas chez l'homme. Par ailleurs, il n'y a pas de système de stockage de la vitamine C. Il est donc nécessaire d'absorber régulièrement et de façon rapprochée des quantités suffisantes de vitamine C correspondant aux apports nutritionnels conseillés (ANC) : 110 mg/j chez l'adolescent et l'adulte. Administrée à des doses supérieures et en présence d'un excès de fer, la vitamine C est pro-oxydante.

- **Structure chimique [13]**

Le terme « vitamine C » est utilisé comme terme générique pour tous les composés possédant l'activité biologique de l'acide L-ascorbique, dont la structure est apparentée à celle des sucres à six atomes de carbone. De formule  $C_6H_8O_6$ , l'acide ascorbique (ou 2-oxo-L-thréohexono-4-lactone-2,3-enediol) comporte une fonction lactone, deux carbones asymétriques (les carbones 4 et 5), deux fonctions alcool et une fonction ènediol ( $HO-C=C-OH$ ) sur les carbones 2 et 3. C'est ce groupement qui est responsable du caractère acide de l'acide ascorbique ( $pK_a=4,17$ ), ainsi que de ses propriétés réductrices à la base de son activité biologique. L'ionisation de l'acide ascorbique donne un énolate conjugué avec le  $C=O$  lactonique, siège d'une forte mésomérie. Au pH physiologique, l'anion ascorbate est la forme qui prédomine.

**FIGURE 4 : Formule chimique de la vitamine C [13].**



- **Propriétés physico-chimiques [13] [16]**

L'acide ascorbique se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline. Il est facilement soluble dans l'eau (300g/l), peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther ou le chloroforme. Stable à l'état solide, l'acide ascorbique est rapidement oxydé au contact de l'oxygène lorsqu'il est en solution aqueuse.

L'ascorbate est un réducteur. Il peut céder un ou deux électrons à un oxydant ; par perte d'un électron et d'un proton, l'ascorbate s'oxyde en radical anion mono-déhydroascorbate (ascorbate  $\cdot^-$  ou radical ascorbyle), lequel à son tour peut prendre un deuxième électron en s'oxydant en acide L-déhydroascorbique. L'oxydation mono-électrique de l'ascorbate permet de réduire  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^+$ .

### Métabolisme

De nombreuses cellules accumulent l'ascorbate contre un gradient de concentration. C'est ainsi que chez l'homme, les concentrations de l'ascorbate dans les glandes surrénales, l'hypophyse, le foie, les reins, les muscles et la rate sont très supérieures à celles mesurées dans le plasma : respectivement, 30-40, 40-50, 10-16, 5-15, 3-4 et 10-15 mg/100g versus 0,4-1,0 mg/100ml (Johnson et al, 2001). Une part de l'ascorbate intracellulaire dérive du déhydroascorbate (DHA). L'ascorbate participe à de nombreuses réactions cellulaires entraînant son oxydation.

## **Elimination**

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée et de métabolites. Aux doses physiologiques, le principal métabolite urinaire est l'acide oxalique. Le turn over de l'acide ascorbique est de 45 à 60 mg par jour (soit environ 3% du pool total) et sa demi-vie est d'environ dix à vingt jours.

- **Effets biologiques [13] [17]**

## **Réponse immunitaire**

La vitamine C a un rôle important dans le fonctionnement des cellules immunitaires (la concentration en vitamine C est cent fois plus élevée dans ces cellules que dans le plasma). La vitamine C est nécessaire à la mobilité des polynucléaires (chimiotactisme), en protégeant leur membranes des attaques oxydatives.

## **Action antioxydante**

Du fait de sa capacité à donner des électrons, l'ascorbate est un antioxydant puissant.

La vitamine C participe directement à la destruction des radicaux libres en milieu aqueux. Il piège les espèces réactives de l'oxygène (ERO), tels le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ), l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) et les espèces réactives dérivées de l'azote (ERN) tel que le peroxy-nitrite. Sa concentration tissulaire élevée lui permet d'exercer une protection antioxydante efficace : dans l'œil, vis-à-vis de l'attaque radicalaire générée par les photons ; dans les neutrophiles, vis-à-vis des ERO produites lors de la flambée oxydative de la phagocytose, dans le sperme, vis-à-vis de l'attaque oxydative de l'ADN [18]. L'ascorbate protège le plasma et les lipoprotéines de faible densité (LDL) en piégeant les ERO présentes dans la phase aqueuse avant qu'elles initialisent la peroxydation lipidique [19]. L'ascorbate joue aussi ce rôle antioxydant

indirectement en milieu lipidique en régénérant d'autres antioxydants tel que le glutathion et la vitamine E.

### **Réactions d'hydroxylation**

La vitamine C est un cofacteur des synthèses :

- La synthèse du collagène, protéine de soutien de la peau et du squelette, par les hydroxylases nécessite la présence de vitamine C. L'une des fonctions biochimiques les plus importantes de la vitamine C est son rôle dans la biosynthèse du collagène, ainsi que l'atteste le fait que le scorbut soit caractérisé par des anomalies du tissu conjonctif et des troubles de la cicatrisation.
- La synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline, médiateurs importants du système nerveux, nécessite également la présence de vitamine C. L'enzyme dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DbH), une enzyme tétramérique, ayant pour cofacteurs le cuivre et la vitamine C, catalyse la synthèse de la noradrénaline à partir de la dopamine. L'activité de l'enzyme est optimale lorsque les ions cuivre qu'elle recèle (deux ions par monomère) sont à l'état réduit ( $\text{Cu}^{++}$ ). La fonction de l'ascorbate est de maintenir à l'état réduit cette enzyme.
- La vitamine C joue un rôle de cofacteur du cytochrome P 450 dans la synthèse de la Carnitine qui s'effectue dans le foie à partir d'un acide aminé, la lysine. Cette synthèse nécessite deux hydroxylations. La première hydroxylation est catalysée par une enzyme mitochondriale, la N-triméthyllysine hydroxylase, et la seconde, par une enzyme cytoplasmique, la  $\gamma$ -butyrobétaïne hydroxylase.

La vitamine C intervient également dans le catabolisme de la phénylalanine et de la thyrosine, et l'activation des hormones peptidiques.

### **Métabolisme du fer**

La vitamine C permet au fer contenu dans les aliments d'être mieux absorbé au niveau intestinal en favorisant la réduction du fer présent sous forme oxydée en forme réduite. Le fer alimentaire se présente sous forme héminique, facilement absorbable, et sous forme non héminique, dont l'absorption est grandement dépendante de la composition du bol alimentaire. La vitamine C favorise l'absorption intestinale du fer non héminique. Une relation dose-effet existe entre la quantité de vitamine C ingérée et le coefficient d'absorption intestinale du fer pour des doses de vitamine C comprises entre 10 et 100 mg [20]. Le rôle bénéfique de la vitamine C semble lié à sa capacité à réduire le fer ferrique en fer ferreux. L'acide ascorbique influence la répartition du fer dans l'organisme. Il favorise l'incorporation du fer dans la ferritine ainsi que sa mobilisation à partir de cette forme de réserve.

### **Métabolisme de l'histamine**

L'acide ascorbique joue un rôle important dans le métabolisme de l'histamine. En effet, chez l'animal, la carence en vitamine C résulte en une accumulation d'histamine [21]. L'acide ascorbique prévient l'accumulation d'histamine et contribue à sa dégradation et à son élimination.

### **Métabolisme des nitrosamines**

Au pH stomacal, les nitrites peuvent réagir avec différentes amines secondaires ou tertiaires en formant des nitrosamines hautement toxiques et carcinogènes. Ces dérivés N-nitroso aminés sont responsables de transformations cellulaires malignes. La vitamine C inhibe la formation des nitrosamines mais n'a aucun effet sur les nitrosamines déjà formées. Elle pourrait ainsi prévenir le risque de cancer lié à ces substances.



- **Variations pathologiques [13]**

La carence en vitamine C est responsable du scorbut chez l'adulte et de la maladie de Barlow chez l'enfant. Ces carences sont en recrudescence, dans nos pays développés, du fait de l'augmentation de la précarité. Les états marginaux de carence sont caractérisés par asthénie, faiblesse musculaire et anorexie. La carence s'installe alors rapidement. En cas de supplémentation, les signes disparaissent en une semaine environ. Les états marginaux peuvent avoir des conséquences multiples du fait des nombreux rôles joués par la vitamine C tant sur le système immunitaire que la survenue des pathologies dégénératives dans lesquelles le stress oxydant est impliqué. Un subdéficit pourrait donc être associé à l'apparition de pathologies liées au stress oxydant.

- **Sources alimentaires [16]**

De nombreux aliments contiennent de la vitamine C avec des teneurs très variables. En ANNEXE 1 le TABLEAU II indique les aliments les plus riches en vitamine C [16].

- **Apports nutritionnels conseillés [14]**

Ces apports tiennent compte de l'âge, du sexe et chez la femme de l'état physiologique. Ils sont exprimés en milligrammes par jour dans le tableau suivant :

**TABLEAU 4 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine C (mg/j) [14].**

Population	ANC (mg/j)	Tranche	ANC (mg/j)
Nourrisson	50	Adolescent et adulte homme et femme	110
Enfant 1 à 3 ans	60		
Enfant 4 à 6 ans	75	Personne âgée à partir de 75 ans	120
Enfant 7 à 9 ans	90	Femme enceinte	120
Enfant 10 à 12 ans	100	Femme allaitante	130

- **Effets préventifs [14]**

Chez le sujet adulte, une étude récente [22] a suggéré qu'un apport de vitamine C avec d'autres vitamines ayant des propriétés antioxydantes (vitamine E,  $\beta$ -carotène, etc.) sous forme de fruits et de légumes (et non sous forme de compléments alimentaires), de façon à fournir 200 à 280 mg de vitamine C, pourrait être conseillé dans la prévention du cancer. Ainsi, ce n'est pas la vitamine C seule, mais ce type d'alimentation qui serait nécessaire (correspondant à cinq parts de fruits et légumes par jour, soit environ 400g).

### **1.2.3 Les caroténoïdes**

#### **1.2.3.1 L'essentiel [14]**

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles colorés de l'orange clair au rouge. Ils sont très répandus dans le monde végétal puisqu'on n'en connaît pas moins de 600. Dans le plasma et les tissus humains, seule une vingtaine d'entre eux est retrouvée à des concentrations détectables par les méthodes analytiques actuelles.

Les caroténoïdes ne sont pas considérés comme des vitamines, car, s'ils ne sont pas synthétisables, leur caractère essentiel n'a pas été démontré encore chez l'homme.

Ils sont exclusivement d'origine alimentaire, l'organisme humain étant incapable de les synthétiser. Certains caroténoïdes appelés « provitaminiques » sont scindés dans la muqueuse intestinale et surtout dans le foie pour donner du rétinol (vitamine A) dont ils peuvent consti-

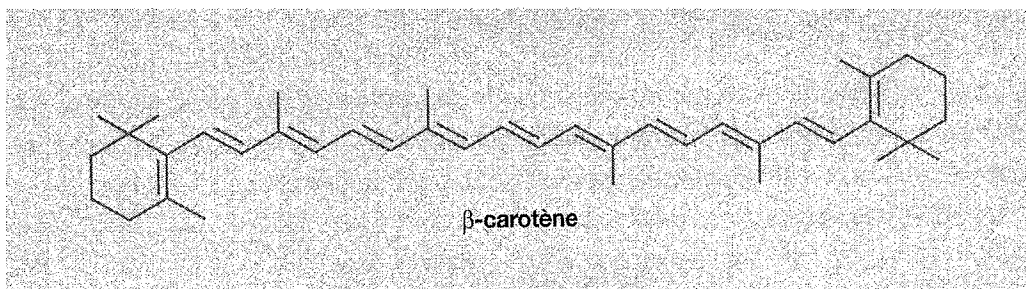
tuer 20 à 30% des apports. Les caroténoïdes favorisent les communications intra- et intercellulaires en stimulant les *gap junctions*. Ils ont un rôle antioxydant, principalement en luttant contre l'oxygène singulet. Le rôle préventif des caroténoïdes vis-à-vis des cancers et des maladies cardio-vasculaires n'est pas démontré, les études de supplémentation ayant donné des résultats non significatifs.

La lutéine et la zéaxanthine permettent de retarder l'évolution de la dégénérescence maculaire de la rétine.

### 1.2.3.2 Structures chimiques [13]

Les caroténoïdes sont formés d'une chaîne en C18 avec doubles et simples liaisons en alternance en portant quatre groupements méthyles ; cette chaîne porte un cycle  $\beta$ -ionone hexagonal partiellement insaturé à chacune de ses extrémités. La structure des cycles  $\beta$ -ionones, en particulier, la position de la double liaison, la présence ou non de groupements hydroxyles et l'ouverture de ces cycles, va déterminer la nature du caroténoïde. La présence de fonctions alcools sur les cycles  $\beta$ -ionones rend la molécule un peu moins lipophile ; on distingue sur ce principe les xanthophylles moins apolaires, et les carotènes, extrêmement apolaires car ne portant pas de groupement électro-négatif.

**FIGURE 5 : Formule chimique du  $\beta$ -carotène [13].**



### 1.2.3.3 Métabolisme [13]

- **Absorption intestinale**

Les courbes d'absorption intestinale des caroténoïdes suggèrent, au moins pour certains, des transporteurs cellulaires ; en particulier, on a montré récemment que la lutéine est absorbée à l'aide du *scavenger receptor* de classe B type 1 (SR-B1). Les caroténoïdes sont ensuite incorporés dans les chylomicrons et excrétés dans la lymphe (6 heures après absorption pour le  $\beta$ -vène) ; une partie est captée par le foie où les caroténoïdes provitaminiques subissent une conversion partielle en vitamine A. La cuisson augmente la biodisponibilité en brisant les structures cellulaires végétales. Une quantité minimale de triglycérides est nécessaire à l'absorption, mais les fibres alimentaires diminuent la biodisponibilité.

- **Transport, stockage**

Les caroténoïdes non convertis en vitamine A, sont incorporés aux VLDL, puis aux LDL (32 heures après absorption pour le  $\beta$ -carotène), puis ensuite aux HDL (48 heures après absorption) dans certains tissus périphériques. On trouve environ 55% des caroténoïdes dans les LDL, et 14% dans les VLDL. 80% des caroténoïdes sont stockés dans le tissu adipeux et 10% dans le foie. La zéaxanthine est présente à très forte concentration dans la macula, et la lutéine dans la rétine.

- **Elimination**

Le catabolisme et l'élimination des caroténoïdes se font quasi exclusivement par clivage, celui-ci donnant soit de la vitamine A pour les caroténoïdes ayant une activité provitaminique A, soit des apocaroténals.

#### **1.2.3.4 Les effets biologiques [13] [23]**

Seulement une quinzaine de caroténoïdes sont détectables actuellement chez l'homme dont principalement l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -carotène, le lycopène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, la canthaxanthine, la lutéine et la zéaxanthine.

Certains caroténoïdes appelés « provitaminiques » (l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -cryptoxanthine) sont scindés dans la muqueuse intestinale et surtout dans le foie pour donner du rétinol (vitamine A) dont ils peuvent constituer 20 à 30%. Le clivage de l' $\alpha$ -carotène, du  $\beta$ -carotène et de la  $\beta$ -cryptoxanthine donne du rétinol, lui-même oxydé essentiellement en rétinol, mais aussi en acide rétinoïque. Cette source représente 25 à 50% des apports journaliers de vitamine A chez les personnes en bonne santé et mangeant de façon équilibrée.

Le  $\beta$ -carotène est souvent utilisé pour corriger les états subcarenciels en vitamine A. En effet, la vitamine A est potentiellement tératogène et hépatotoxique lorsqu'on l'utilise à doses thérapeutiques ; les caroténoïdes, même administrés à doses supra-nutritionnelles, n'ont eue aucune toxicité.

En revanche, des molécules de rétinol ne peuvent en aucun cas reconstituer une molécule d'un des caroténoïdes.

Les caroténoïdes favorisent les communications intra et intercellulaires en stimulant les *gaps junctions*. Ils ont un rôle antioxydant principalement en luttant contre l'oxygène singulet. Le bénéfice antioxydant d'une supplémentation est controversé *in vivo*.

#### **1.2.3.5 Mécanisme antioxydant [13] [23]**

Le lycopène, la canthaxanthine, le  $\beta$ -carotène, l'astaxanthine, la lutéine, la zéaxanthine et l' $\alpha$ -carotène ont un pouvoir anti oxygène-singulet décroissant. Le  $\beta$ -carotène inhibe aussi la pé-

roxydation lipidique par blocage des peroxydes. Mais sous des pressions partielles en oxygène très élevées et non physiologiques, les caroténoïdes peuvent devenir pro-oxydants.

### **1.2.3.6 Effets protecteurs [14]**

- **Les cancers**

De nombreuses études ont été menées sur le rôle préventif éventuel des caroténoïdes [24] [25] [26] [27] [28] vis-à-vis de différents cancers. Les études de supplémentation n'ont pas toujours retrouvé ce bénéfice ; ces études seront discutées en détails dans la dernière partie.

Pour une meilleur approche d'un rôle préventif éventuel des caroténoïdes, il semble souhaitable d'une part de choisir un supplément contenant au moins trois caroténoïdes, parmi l' $\alpha$ -carotène, les  $\beta$ -carotène, le lycopène, la lutéine, à des doses proches des apports physiologiques pour éviter les problèmes constatés dans les études CARET et ATBC et d'autre part de sélectionner des sujets ayant des taux circulants de caroténoïdes bas. Le lycopène semble le plus actif, surtout sur le cancer de la prostate, mais aucune étude de supplémentation n'est actuellement disponibles pour pouvoir conclure à une relation de cause à effet.

- **Dégénérescence maculaire de la rétine (DMLA)**

En revanche, le rôle de la lutéine et de la zéaxanthine dans le ralentissement de la dégénérescence maculaire de la rétine paraît maintenant bien étayé par plusieurs études de supplémentation en double aveugle [29].

### **1.2.3.7 Sources alimentaires [14] [23]**

Hors supplémentation, les concentrations plasmatiques de caroténoïdes sont le reflet de la consommation de fruits et légumes. L'absorption intestinale des caroténoïdes requiert l'intégrité des fonctions intestinales, pancréatiques et hépatiques. En cas de faiblesse de l'un de ces maillons, la concentration des caroténoïdes s'effondrera rapidement constituant ainsi un signe assez sensible de dysfonctionnement digestif.

Les aliments les plus riches en caroténoïdes sont :

- $\alpha$ -carotène (colorés en orange) : carotte, melon, courge
- Lycopène (colorés en rouge) : tomate, goyave, pastèque, raisin noir
- $\beta$ -cryptoxanthine : agrumes, pêche, mangue
- Lutéine et zéaxanthine : courge, légumes verts, maïs.
- $\beta$ -carotène : tous les aliments ci-dessus

En ANNEXE 1, le TABLEAU III récapitule les *Aliments riches en  $\beta$ -carotène* [23] et le TABLEAU IV les *Aliments riches en vitamine A* [23].

#### **1.2.3.8 Apports nutritionnels conseillés [14]**

Les caroténoïdes n'étant pas considérés comme essentiels ou indispensables au fonctionnement cellulaire ou corporel, aucune recommandation n'a pour l'instant été émise quant à leur apport minimal journalier, mais on estime que 60% des apports en vitamines A devraient être sous forme de  $\beta$ -carotène. Un apport optimal en caroténoïdes est atteint avec la consommation de cinq fruits et légumes par jour.

### **1.2.4 Les minéraux antioxydants**

#### **1.2.4.1 Le zinc**

- L'essentiel [14]

Le zinc est un oligo-élément essentiel et ubiquitaire des systèmes biologiques. Il intervient dans l'activité de plus de deux cents enzymes et joue un rôle structural important pour de nombreuses protéines et facteurs de transcription. Le zinc participe à de multiples fonctions physiologiques : mécanismes immunitaires, hormonaux, multiplication et différenciation cel-

lulaires, cicatrisation, fonction cérébrale, vision, goût et appétit. Le zinc peut entrer en compétition avec d'autres oligo-éléments, notamment le fer et le cuivre.

Une supplémentation ne doit pas être pratiquée chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer. Deux pathologies héréditaires sont couramment traitées par le zinc, l'acrodermatite entéropathique et la maladie de Wilson, à doses pharmacologiques (>100mg/j).

- **Effets biologiques [13]**

Le rôle le plus important du zinc est lié à son implication dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines (il active les ADN et ARN polymérase, l'ARN synthase, la thymine-kinase et la transcriptase reverse) et permet le déclenchement de la lecture du génome par l'intermédiaire des protéines dites à «doigts de zinc ».

Le zinc est indispensable pour conférer une activité biologique à certaines hormones peptidiques (insuline, thymuline, gustine) ; de nombreux récepteurs nucléaires d'hormone ou médiateurs sont des protéines à « doigts de zinc » (testostérone, œstrogène, cortisol, vitamine D, rétinoïde).

Son rôle antioxydant est attribué à son rôle stabilisateur pour l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase (SOD-Cu, Zn), à sa capacité à protéger les groupements thiols et à l'existence d'une compétition avec le fer et le cuivre dans la réaction de Fenton, génératrice de radicaux libres.

Il joue un rôle important dans le métabolisme de la vitamine A et cet effet peut expliquer les troubles de la vision des couleurs en cas de déficit en zinc.



Le zinc est capable de moduler l'activité hormonale de l'insuline. La découverte de transporteurs du zinc au niveau des îlots  $\beta$  du pancréas suggère un rôle déterminant du zinc dans la sécrétion de cette hormone.

Le zinc joue un rôle important dans l'immunité cellulaire : la carence entraîne une diminution du thymus, du nombre de lymphocytes et des cellules *Natural killer* (NK, cellules tueuses naturelles) ainsi que de la production de cytokines.

Il participe également au métabolisme des acides gras polyinsaturés et des prostaglandines.

Des carences en zinc sont associées à de nombreuses pathologies (diabète, anorexie, infections, inflammatoires, troubles osseux, alopecie, troubles de la vision, impuissance et hypofertilité, etc.). Le diagnostic est difficile, en raison de sa non-spécificité clinique.

Les carences sévères sont en général associées à une zincémie inférieure à 7  $\mu\text{mol/l}$  (0,4 mg/l), alors qu'un déficit s'établit pour une zincémie inférieure à 10,7  $\mu\text{mol/l}$  (0,61 mg/l).

Une carence sévère en zinc s'accompagne d'une maladie aigue caractéristique : l'acrodermatite entéropathique. Une diarrhée de gravité variable associée à des lésions cutanées péri-orificielles constitue le tableau clinique le plus fréquent en cas de déficit en zinc. La carence en zinc chez l'enfant est associée à un retard de croissance et de maturation sexuelle.

- **Sources alimentaires [14] [30]**

Les aliments les plus riches en zinc sont les céréales (2mg/100g), les légumes secs, les fruits de mer (7mg/100g) et le jaune d'œuf. La viande rouge est cependant la source d'apport la plus importante et la plus commune. La faible consommation de viande rouge chez les femmes est en partie responsable des subdéficits en zinc et en fer dans cette population. Un régime basé sur une consommation uniquement de viande blanche (volaille), de produits laitiers et de poisson fournit des apports insuffisants en zinc et augmente le risque de déficit. L'absorption

du zinc dépend de la qualité du repas : elle est facilitée par certains acides aminés et, à l'inverse, elle est diminuée en présence de phytates. Ainsi, l'absorption intestinale est plus élevée pour un repas riche en protéines animales, 20 à 30% contre seulement 15% pour un repas riche en produits végétaux et pauvre en viande. Les apports les plus faibles sont rencontrés chez les végétariens. En revanche, l'absorption du zinc contenu dans les suppléments peut atteindre 95% en dehors des repas. Une diminution de la biodisponibilité du zinc peut être observée en cas de monosupplémentation par le calcium, le fer ou le cuivre.

En ANNEXE 1 le TABLEAU V liste les Aliments riches en Zinc [30].

- **Apports nutritionnels conseillés [30]**
  - Enfant de 7 à 9 ans : 9 mg/j ; enfant de 10 à 12 ans : 12 mg/j
  - Adolescent de 13 à 19 ans : 10 mg/j ; adolescent de 13 à 19 ans : 13 mg/j
  - Femme adulte : 10 mg/j
  - Femme enceinte : 14 mg/j ; femme allaitante : 19mg/j
  - Homme adulte : 12 mg/j
  - Sujet >75ans : 12 mg/j

Des déficits d'apport chez les enfants nourris au sein ont été décrits dans plusieurs études.

#### **1.2.4.2 Le sélénium**

- **L'essentiel [14]**

Le sélénium est un élément trace essentiel susceptible d'exercer un effet protecteur contre le stress oxydant et d'améliorer les défenses immunitaires. La complémentation en sélénium s'avère d'autant plus bénéfique chez la personne âgée qu'une tendance au déficit sélénique y est fréquemment observée. Des doses de sélénium supérieures aux ANC sont nécessaires pour

réduire le risque de dommage génétique et de pathologies cancéreuses (>100 µg), mais des doses excessives de sélénium peuvent provoquer des dommages oxydatifs.

- **Effets biologiques [13] [14]**

Le sélénium est incorporé en tant que sélénocystéine au niveau des sites actifs des sélénoprotéines. Ces protéines sont impliquées dans de multiples fonctions comme, par exemple, le métabolisme des hormones thyroïdiennes et la stabilisation de l'intégrité du flagelle des spermatozoïdes.

Le sélénium intervient également dans le système de défense antioxydante : c'est un composant des glutathions peroxydases et de la thiorédoxine réductase qui permet la régénération de la forme réduite de substance comme les vitamines C et E.

Le sélénium stimule également l'activité de la glucuronyl-transférase, enzyme impliquée dans la détoxification hépatique des xénobiotiques, et intervient aussi dans la régulation de prostaglandines.

Le sélénium module la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T.

- **Sources alimentaires [14] [31]**

Ce sont les aliments protéiques, poissons (30 à 40 µg/100g), crustacés, œuf (20µg/100g), viandes (6 à 10µg/100g), lait, fromages (5µg/100g), céréales cultivées en terrain sélénifère, qui sont les plus riches en sélénium avec, cependant, une biodisponibilité variable : de 20 à 50% pour les produits de la mer et de plus de 80% pour les céréales et la levure.

En **ANNEXE 1** le **TABLEAU VI** récapitule les Aliments riches en sélénium [31].

- **Apports nutritionnels conseillés [30]**

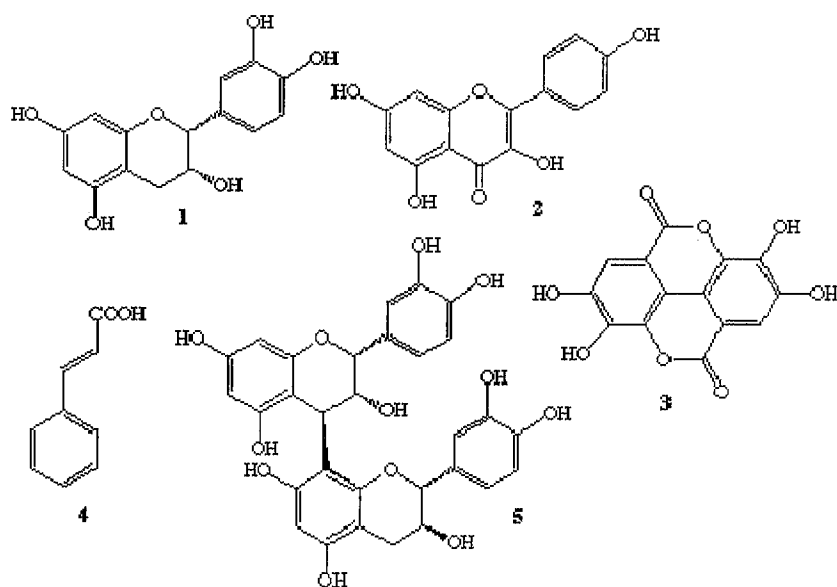
Même si l'apport optimal est difficile à définir, il peut être conseillé des apports nutritionnels compris entre 50 et 80 µg/j pour les sujets adolescents et adultes.

## 1.2.5 Les polyphénols

### 1.2.5.1 L'essentiel

Les polyphénols constituent un ensemble de molécules très largement répandu dans le règne végétal. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Les polyphénols naturels sont des métabolites secondaires, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonction directe au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance ou la reproduction. Parmi les polyphénols les plus abondants, citons l'(-)-épicatéchine (1), le kaempférol (2), l'acide ellagique (3), l'acide cinnamique (4), la procyanidine B1 (5) (FIGURE 6), ainsi qu'une famille de molécules ayant un squelette carboné de base à quinze atomes de carbone : les flavonoïdes. Ce sont des molécules contenant au moins un cycle benzénique et des groupes hydroxyle. Ces groupes hydroxyle, en se liant aux protéines salivaires sont responsables des propriétés astringentes donnant une impression de bouche sèche.

**FIGURE 6 : structure de : (-)-épicatéchine (1), kaempférol (2), acide ellagique (3), acide cinnamique (4) et procyanidine B1 (5).**



Ces composés phénoliques hydrosolubles, de poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Dalton, ont, outre les propriétés habituelles des phénols, la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et autres protéines. Ils possèdent souvent un pouvoir antioxydant très élevé. Ils

peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques, à des composés hautement polymérisés, de plus de 30 000 Dalton, comme les tanins.

Les polyphénols sont communément subdivisés en tanins, lignines, flavonoïdes (dont font partie les anthocyanes) qui dérivent tous de l'assemblage de simples unités phénoliques. Ces squelettes carbonés de bases sont issus du métabolisme secondaire des plantes, élaborés par la voie du shikimate.

On distingue :

- les acides phénoliques ;
- les flavanones, responsables de l'amertume du pamplemousse et également abondantes dans l'orange ;
- les tanins, responsables de l'astringence de divers fruits (peau et pépins du raisin) ;
- les anthocyanes, responsables de la couleur des fruits rouges.

### **1.2.5.2 Effets biologiques [32]**

Les polyphénols sont connus pour former des complexes avec certaines molécules organiques et aussi avec certaines macromolécules. Ce phénomène d'association peut être covalent ou non-covalent.

Les associations des tanins avec les protéines vont influencer des facteurs tels que le goût et la valeur nutritionnelle. L'astringence des fruits et des boissons provient souvent de l'interaction des polyphénols présents avec les protéines salivaires.

Certains polyphénols de masse moléculaire élevée ont des propriétés antioxydantes. Ils préservent ainsi l'acide ascorbique contenu dans le thé vert, en retardant son auto-oxydation. Une consommation importante d'antioxydants phénoliques pourrait être corrélée avec une baisse

significative des décès par athérosclérose, en diminuant l'oxydation des LDL. D'autre part, les propriétés antioxydantes des composés phénoliques présents dans le vin rouge, retardant la sclérose artérielle ont été proposées comme explication pour le paradoxe français.

Bien que l'attention porte surtout sur leur activité antioxydante, d'autres effets leurs sont progressivement attribués comme par exemple leur aptitude à inhiber les cyclooxygénases et les lipooxygénases et leur capacité à fixer le fer libre dans le côlon.

Cependant il faut attirer l'attention sur la prudence nécessaire avant de formuler des recommandations publiques.

### **1.2.5.3 Sources alimentaires [32]**

Les polyphénols sont présents dans diverses substances naturelles sous forme :

- d'anthocyanine dans les fruits rouges, le vin rouge (en relation avec les tanins),
- de flavonoïdes dans les agrumes,
- de catéchines comme l'epigallocatechin-3-gallate dans le thé vert,
- de quercétine dans les pommes, les oignons, le vin rouge, etc.

## **2 BENEFICE DES FRUITS ET DES LEGUMES**

L'hypothèse qu'un régime alimentaire, en relation avec le métabolisme et des facteurs anthropométriques et hormonaux, pourrait jouer un rôle dans l'étiologie des cancers est soutenue par une série d'études cas-témoins et des études géographiques, aussi appelées études écologiques.

Des études montraient que l'incidence des cancers du sein, colorectal et de la prostate était corrélée à un régime typique des sociétés de l'ouest (viande, graisse animale et graisse totale, sucre simple) et négativement corrélée à une consommation de légumes variés (céréales et fibres végétales) [33]. Les études géographiques peuvent seulement indiquer que le risque et la prévalence de cancers, pour des facteurs alimentaires donnés, sont corrélés à différentes populations ; ces études sont limitées par la méthodologie. Pendant les vingt dernières années, un nombre considérable d'études rétrospectives cas-témoins, et plus récemment des études prospectives de cohortes ont été conduites pour savoir si, pour chaque population donnée, les facteurs alimentaires avaient effectivement un rôle dans le risque de cancer.

### **2.1 ETUDES DES RELATIONS ENTRE NUTRITION ET CANCERS**

Certaines études chez l'homme offrent la possibilité de comprendre les liens existant entre la consommation de fruits et de légumes et le risque de survenue de certains cancers. Différents types d'études sont utilisés pour étudier la corrélation entre cancer et alimentation :

- Les études cas-témoins : une enquête alimentaire est faite sur plusieurs patients atteints d'une même maladie ainsi que sur un groupe de non malades mais avec des caractéristiques semblables (âge, sexe etc.) et les résultats sont comparés.

- Les études de cohorte : un groupe de sujets est suivi et les caractéristiques alimentaires de base entre les sujets chez qui se développe un cancer donné et ceux qui demeurent sains, sont comparés.

Selon les méthodes d'études, des biais apparaissent. Un biais est une erreur systématique lors de la planification ou de la mise en œuvre de l'enquête dont la conséquence est une estimation erronée (sur ou sous-estimation) du Risque Relatif (dans les études de cohorte) ou de l'Odds Ratio (dans les études cas-témoins). Il existe différents biais : les biais de sélection, des biais d'évaluation (mémoire), les biais liés aux perdus de vue et les biais de confusion.

Le Risque Relatif (RR) est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement entre deux groupes.

L'Odds Ratio est une autre méthode statistique de calcul du Risque Relatif.

### **2.1.1 Première période : De 1980 à 1997 ; Evocation du rôle protecteur des fruits et légumes par les études épidémiologiques de cohortes.**

L'alimentation, l'activité physique, l'obésité et le tabac sont les facteurs déterminants intervenant dans le risque de cancer. L'effet le plus évident est la diminution de l'incidence de cancer associée à une grande consommation de fruits et légumes. En 1997 une revue internationale (world cancer Research Fund American Institute for cancer Research ) conclut à un effet protecteur d'un régime riche en légumes, à une diminution du risque de cancer de la bouche, et du pharynx, de l'œsophage, du poumon, de l'estomac, du côlon et du rectum, et à une diminution probable du risque de cancer du larynx, du pancréas, du sein et de la vessie. Il y a aussi une possibilité de diminution de cancer du foie, des ovaires de l'endomètre de la prostate de la thyroïde et du rein. Une grande consommation en fruit diminuerait le risque de la plupart des cancers mentionnés excepté les cancers du foie, de la prostate, du rein, du côlon et du rectum pour lesquels les données étaient limitées. En 1998, le Colorectal'expert du Chief Medical Offi-



cer's Committee on Medical aspects of Food et le Nutrition Policy of the United Kingdom (COMA) Colorecta arrivent à des conclusions similaires [34].

Environ 200 études épidémiologiques (cas-témoins et prospectives) ont été publiées et leurs résultats sont cohérents. Sur 170 études, 132 études ont retrouvé un effet protecteur significatif de risque de cancer tous sites confondus [34].

**TABLEAU 5 : Etudes épidémiologiques d'observation sur les relations entre consommation de fruits et légumes et risque de cancers. [34]**

Localisation des cancers	Nombre total d'études *	Nombre d'études retrouvant une diminution du risque	Nombre d'études retrouvant une augmentation du risque **
Toute localisation (cancer de la prostate inclus)	170	132	6
Toute localisation (cancer de la prostate exclu)	156	128	4
poumon	25	24	0
larynx	4	4	0
Cavité orale, pharynx	9	9	0
Œsophage	16	15	0
Estomac	19	17	1
Côlon-rectum	35	20	3
Vessie	5	3	0
Pancréas	11	9	0
Col utérin	8	7	0
Ovaire	4	3	0
Sein	14	8	0
Prostate	14	4	2
Divers***	8	6	0

\*Toutes les études présentant les résultats en termes de Risque Relatif et comprenant un minimum de 20 cas de cancer dans le site en question ont été incluses.

\*\*Augmentation significative du risque

\*\*\*Mélanomes, thyroïde, voies biliaires, mésothéliomes, cancer de l'endomètre et tumeurs cérébrales de l'enfant.

**TABLEAU 6 : Possibilités de prévention nutritionnelle des cancers, projection mondiale en 1996 [3].**

Possibilités de prévention nutritionnelle des cancers Projection mondiale				
Principaux cancers	Incidence en pourcentage des cancers totaux (rang mondial)	Facteurs alimentaires	Facteurs non alimentaires	Estimation du pourcentage de cancers pouvant être évités par une alimentation équilibrée : Hypothèses Basse - Elevée (WCRF International)
Bouche et pharynx	6 % (05)	↓ Fruits et légumes ↑ Alcool	↑ Tabagisme ↑ Mastication de tabac ou de bétel <sup>1</sup>	33-50 %
Naso-pharynx		↑ Poissons salés	↑ Virus d'Epstein-Barr	33-50 %
Larynx	2 % (14)	↓ Fruits et légumes ↑ Alcool	↑ Tabagisme	33-50 %
Œsophage	5 % (08)	↓ Fruits et légumes ↑ Alcool ↑ Carence en micronutriments	↑ Tabagisme ↑ Œsophage de Barrett <sup>2</sup>	50-75 %
Poumon	13 % (01)	↓ Fruits et légumes	↑ Tabagisme ↑ Exposition professionnelle (amiante)	20-33 %
Estomac	10 % (02)	↓ Fruits et légumes ↓ Procédés de conservation par réfrigération ↑ Sel, aliments salés ou fumés ↑ Aliments brûlés ou cuits de manière excessive <sup>3</sup>	↑ <i>Helicobacter pylori</i> <sup>4</sup>	66-75 %
Pancréas	2 % (13)	↓ Fruits et légumes ↑ Viandes, graisses animales	↑ Tabagisme	33-50 %
Foie	5 % (06)	↑ Alcool ↑ Alimentation contaminée par des aflatoxines	↑ Virus de l'hépatite B et C ↑ Tabagisme <sup>5</sup>	33-66 %
Côlon, rectum	8 % (04)	↓ Légumes ↓ Activité physique ↑ Excès calorique, surpoids <sup>6</sup> ↑ Alcool ↑ Viandes (charcuteries) <sup>7</sup> ↑ Glucides raffinés <sup>8</sup>	↑ Tabagisme ↑ Facteurs génétiques ↑ Colite ulcéreuse ↑ <i>Schistosoma sinensis</i> <sup>9</sup> ↓ Anti-inflammatoires non stéroïdiens	66-75 % ↓
Sein	9 % (03)	↓ Légumes ↑ Croissance en taille rapide <sup>10</sup> ↑ Obésité post-ménopause <sup>11</sup> ↑ Alcool	↑ Nulliparité et faible nombre d'enfants <sup>12</sup> ↑ Première grossesse tardive <sup>13</sup> ↑ Puberté précoce <sup>14,15</sup> ↑ Ménopause naturelle tardive <sup>16,17</sup> ↑ Facteurs génétiques ↑ Radiation	33-50 %
Ovaire	2 % (15)	-	↑ Gènes ↑ Nulliparité et faible nombre d'enfants <sup>18</sup> ↓ Contraceptifs oraux <sup>19</sup>	10-20 %
Endomètre	2 % (16)	↑ Obésité	↑ Œstrogènes ↑ Nulliparité et faible nombre d'enfants <sup>20</sup> ↑ Contraceptifs oraux <sup>21</sup>	25-50 %
Col de l'utérus	5 % (07)	↓ Fruits et légumes	↑ Virus du papillome humain ↑ Tabagisme	10-20 %
Prostate	4 % (09)	↑ Viandes ou graisses de viandes ou produits laitiers ↓ Fruits et légumes <sup>22</sup>	-	10-20 % ↑
Thyroïde	1 % (-) <sup>23</sup>	↑ Carence en iode	↑ Radiation	10-20 %
Rein	2 % (17)	↑ Obésité	↑ Tabagisme ↑ Phénacétine	25-33 %
Vessie	3 % (11)	↓ Fruits et légumes <sup>24</sup>	↑ Tabagisme ↑ Exposition professionnelle <sup>25</sup> ↑ <i>Schistosoma haematobium</i> <sup>26</sup>	10-20 %
Autres	21 %	-	-	10 %
<b>Pourcentage de cancers pouvant être évités</b> (dans le monde, tous sites confondus, moyenne pondérée tenant compte de la fréquence de chaque type de cancer)				<b>30-40 %</b>

▶ L'incidence relative et le classement mondial de chaque cancer ont été calculés sur la base de 10 320 milliers de cas de cancers totaux en 1996 (OMS, 1997).  
 ▶ Les flèches indiquent soit une diminution du risque (↓) soit une augmentation du risque (↑).  
 ▶ Sont accompagnées d'un astérisque (\*) les conclusions de 1997 du comité d'experts du WCRF UK et de l'AICR, amendées par le réseau NACRe.  
 ▶ le réseau NACRe suggère une révision à la hausse ou à la baisse du pourcentage de réduction du risque au moyen de flèches ascendantes (↑) et descendantes (↓). Ces estimations seront affinées au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances et de la compréhension des mécanismes d'action des facteurs impliqués.



Les études expérimentales, menées en parallèle, ont permis de proposer une hypothèse antioxydante pour les effets bénéfiques observés. En effet, ces aliments sont des sources principales de vitamines C et  $\beta$ -carotène et, compte tenu des quantités consommées, des sources non négligeables de vitamine E. Or, ces trois nutriments agissent de façon synergique et complémentaire au niveau des systèmes de défense antioxydants qui impliquent également le zinc et le sélénium. C'est à cette période qu'est née la notion de stress oxydant qui fait état d'un déséquilibre entre des systèmes de production de radicaux libres et des systèmes de défenses antioxydants. L'hypothèse selon laquelle les antioxydants contenus dans les fruits et légumes pourraient prévenir la production de radicaux libres impliqués dans les différentes phases de la cancérogénèse fut alors l'hypothèse principale et la plus séduisante pour expliquer les relations entre cancers et nutrition.

### **2.1.2 Deuxième période : 1996 à 2001 ; les nouvelles études**

Après une première vague d'études épidémiologiques qui ont soulevé le rôle bénéfique basé essentiellement sur des études cas –témoins et de populations. D'autres études se sont mises en place avec une méthodologie reposant sur des études prospectives.

Plusieurs études de prospectives n'ont trouvé aucune association entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer [35] [36]. Ainsi pour le cancer colorectal, une étude (cas-témoin) a rapporté des effets positifs des légumes [37] mais des résultats moins satisfaisants pour les fruits [38]. Une étude sur la prévention du polype ne trouve pas de relation inverse entre une grande consommation de fruits et légumes pendant quatre ans et le risque de survenue d'adénome [39]. Pour le cancer de l'estomac, seulement deux études (cas-témoins) sur cinq montrent une protection significative des fruits. Pour le cancer du sein, deux études cas-témoins rapportent un effet protecteur des fruits et des légumes [40] [41] mais la mise en commun de huit études de cohortes n'a pas prouvé d'effet protecteur des fruits et des légumes.

mes. A propos du cancer de la vessie, une étude [42] a trouvé des résultats non significatifs d'une très légère protection des légumes et aucune des fruits. Une étude de cohorte Japonaise [43] a trouvé un effet protecteur des fruits et des légumes mais le questionnaire était très limité. Pour le cancer du poumon, deux études cas-témoins sur six (toutes les deux chez des femmes non fumeuses) [44] [45] ont rapporté un effet protecteur significatif des légumes et trois études ont trouvé un effet protecteur des fruits sans atteindre cependant le seuil de signification statistique [45] [46]. Deux études prospectives [47] [48] ont montré un effet protecteur des fruits et des légumes, mais les résultats n'étaient statistiquement significatifs que pour les légumes. Une étude de cohorte américaine [49] a échoué dans leur but de mettre en évidence l'effet protecteur des fruits et des légumes.

Les résultats de toutes ces études prospectives ont semé le doute quant aux effets protecteurs possibles d'une grande consommation fruits et des légumes sur le cancer. Dans les années 2000, même si les recommandations d'augmenter la consommation de fruits et légumes restent toujours valables, une nouvelle étude a été mise en place : l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (étude EPIC) dont le but a été d'examiner le rôle de la consommation des fruits et légumes dans différents cancers dans une étude de cohorte.

### **2.1.3 Deuxième période : méta-analyse des études de cohortes et études cas-témoins [50]**

Avant d'évaluer le rôle de la consommation des fruits et légumes dans différents cancers en 2003, EPIC a évalué l'état des connaissances sur ce sujet en réalisant une méta-analyse d'études publiées entre 1993 et 2001.

L'objectif de cette étude était de résumer les effets des fruits et des légumes sur le risque de cancer (entre 1993 et 2001) grâce à une approche méta-analytique.

### **2.1.3.1 Méthode :**

La description de l'étude est présentée en **ANNEXE 2**

La liste des 182 études (de 1993 à 2001) prises en comptes dans la méta-analyse est présentée en **ANNEXE 3**.

### **2.1.3.2 Définition de l'exposition :**

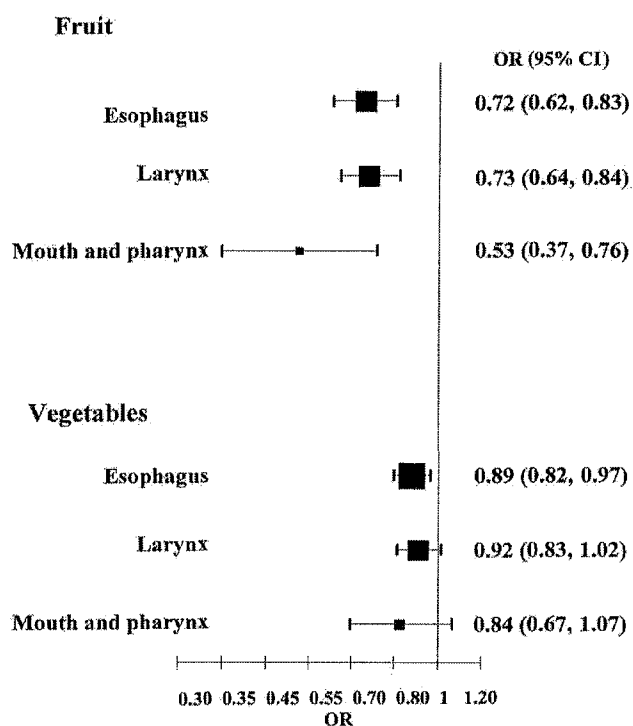
Les « groupes de consommations » dans les articles scientifiques étaient : « tous les légumes », « légumes totaux », ou « légumes » et « tous les fruits » ou « fruits ». Il existait des variantes, comme : «Légumes crus », « légumes cuisinés », «salades vertes », « légumes verts », « agrumes » et autres qui ne sont pas inclus dans les groupes « tous les légumes » et « tous les fruits » et n'ont pas été pris en compte dans cette méta-analyse. Les études qui avaient inclus les pommes de terre et les légumineuses dans les groupes des légumes ont été prises en compte dans la méta-analyse.

### **2.1.3.3 Résultats [51]**

- **Cancers oro-pharyngés**

L'ensemble des résultats a indiqué que l'apport de fruits diminue de façon conséquente le risque des cancers oro-pharyngés. (**FIGURE 7**)

**FIGURE 7 : Méta-analyse des études cas-témoins sur la consommation des fruits et des légumes. Odds Ratios estimés (ORs) pour le développement des cancers des voies aérodigestives supérieures avec une augmentation de consommation de fruit ou de légumes de 100 g/jour [50].**



L'effet protecteur était statistiquement significatif pour les fruits mais pas pour les légumes.

L'analyse n'a pas pu être effectuée en fonction des habitudes tabagiques, mais les Odds Ratios utilisés ont été ajustés au statut tabagique. Dans les études individuelles qui ont tenu compte du statut tabagique, l'effet protecteur a été retrouvé aussi bien chez les personnes qui mâchaient et/ou fumaient le tabac, que chez les personnes qui n'en consommaient pas.

Les consommations de tabac et d'alcool sont les facteurs de risque les plus importants pour ces sites de cancers.

- **Cancers du larynx**

En moyenne, les études cas-témoins fournissaient la preuve d'un effet protecteur significatif des fruits contre le risque du cancer du larynx, mais l'association avec la consommation de légumes n'était pas significative. (FIGURE 7). Les résultats sont limités par l'absence d'études prospectives.

- **Cancer de l'œsophage**

En moyenne, il existait un important effet protecteur des fruits et légumes qui semblait être plus important pour les fruits que pour les légumes.

En ANNEXE 4, le TABLEAU VII montre l'estimation du Risque Relatif du cancer de l'œsophage et de l'estomac pour une augmentation de consommation de fruit ou de légumes de 100g/jour<sup>1</sup> [50].

L'analyse des sous-groupes a montré que l'effet protecteur n'était pas statistiquement différent selon les sites géographiques ( $P>0,05$ ).

- **Cancer de l'estomac**

Malgré des résultats hétérogènes, un effet significatif protecteur a été trouvé avec les fruits dans les études cas-témoins mais pas dans les études de cohorte (ANNEXE 4, TABLEAU VII).

Les Risques Relatifs estimés étaient significatifs pour les fruits ( $P<0,05$ ) dans les études cas-témoins, les études de cohortes et les sous-groupes géographiques, mais pas pour les légumes.

Comme pour le cancer de l'œsophage, l'hétérogénéité des résultats entre les études provenait des différences d'ampleur des effets protecteurs.

Seules trois études ont trouvé un Risque Relatif supérieur à 1.

L'effet protecteur des fruits était supérieur à celui des légumes, particulièrement dans les études asiatiques, mais cette différence n'a pas été confirmée par les études européennes et nord-américaines.

- **Cancer colorectal**

Les Risques Relatifs estimés dans toutes les études indiquaient qu'il y a une diminution modérée mais significative du risque de cancer colorectal avec une grande consommation de légumes et de fruits. Pour les légumes, cet effet protecteur était significativement plus fort dans les études cas-témoins que dans les études de cohorte ( $P < 0,05$ ), alors qu'il n'y avait pas de différence significative pour les fruits. Les résultats globaux étaient hétérogènes.

Les résultats classés par sous-groupes : sexe, zone géographique et sous-zone sont restés hétérogènes à l'exception des études de cohorte qui ont montré des résultats plus homogènes pour les légumes.

Dans les analyses par site de cancer, les études de cohortes ont montré un effet protecteur statistiquement significatif des légumes sur le cancer du côlon mais pas sur le cancer du rectum ( $P < 0,05$ ), alors que pour les fruits c'était l'inverse.

Les études de cohorte indiquaient une différence selon le sexe. En effet, l'effet protecteur des fruits était significativement meilleur pour les femmes que pour les hommes ( $P < 0,05$ ).

En **ANNEXE 4**, le **TABLEAU VIII** montre l'Estimation du Risque Relatif (RRs) sur le cancer colorectal pour une augmentation de consommation de fruits et de légumes de 100g/j [50].

- **Cancer du sein**

L'effet des légumes est significativement protecteur contre le cancer du sein dans l'ensemble des études. Ni les études cas-témoins, ni les études de cohorte n'ont pu démontrer un effet significatif des fruits contre le cancer du sein (en **ANNEXE 4** le **TABLEAU IX** montre



l'estimation du Risque Relatif (RR) des cancers du sein, du poumon, et de la vessie pour une augmentation fruit et de légumes de 100g/jour [50].)

- **Cancer du poumon**

Les études cas-témoins et études de cohortes ont trouvé en moyenne des effets protecteurs significatifs des fruits, mais les résultats sont hétérogènes. (ANNEXE 4, TABLEAU IX).

Les études cas-témoins et les études de cohortes sur les légumes ont trouvé des résultats différents, à la limite de la signification statistique ( $P=0,05$ ), avec des effets protecteurs significatifs dans les études cas-témoins, mais pas dans les études de cohorte.

Dans l'analyse par sexe, les fruits semblaient avoir un meilleur effet protecteur pour l'homme que pour la femme ( $P<0,05$ ). Par contre il n'y avait pas différence de résultats entre les deux sexes pour les légumes.

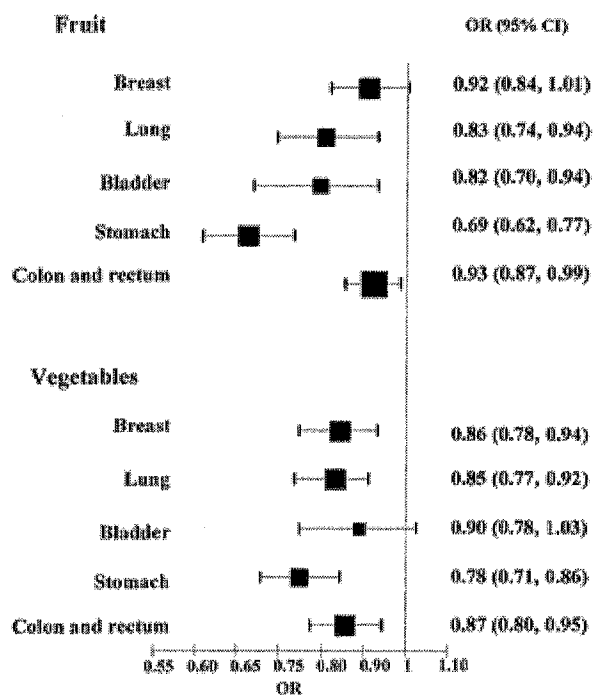
Dans toutes les études incluses dans la méta-analyse, les analyses statistiques ont été ajustées pour les fumeurs. Dans l'étude de cohorte des Pays-Bas [48] les auteurs ont estimé les Risques Relatifs selon le statut tabagique. Ils ont rapporté un effet protecteur non significatif des fruits et des légumes pour les fumeurs et anciens fumeurs.

Par ailleurs, deux études cas-témoins chez des femmes non-fumeuses ont rapporté un effet protecteur des fruits et des légumes [52] [53].

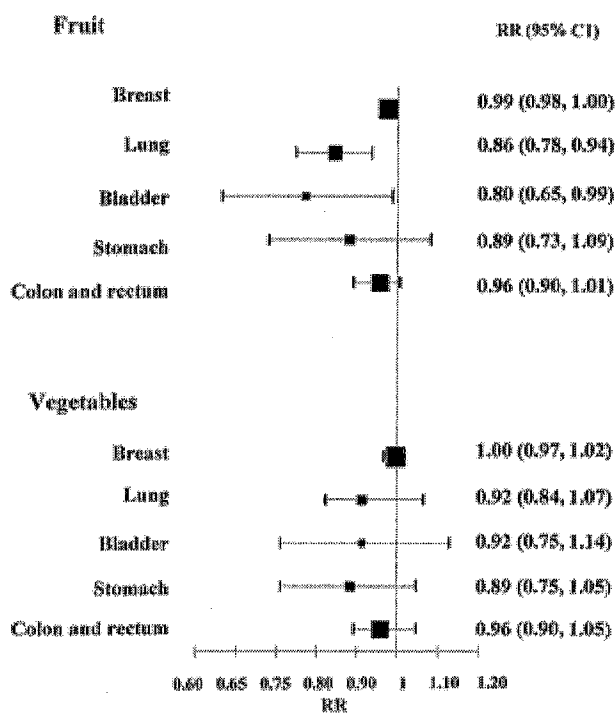
- **Cancer de la vessie**

Les études épidémiologiques sur la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer de la vessie ont obtenu des résultats inconsistants. Les études cas-témoins et les études de cohortes ont conclu à un effet protecteur, bien qu'il n'y ait aucun résultat significatif pour les légumes. (FIGURES 8 et 9).

**FIGURE 8 : Méta-analyse des études cas-témoins de la consommation de fruits et légumes. Odds Ratios (ORs) estimés pour le développement de cancers du sein, du poumon, de la vessie, de l'estomac, du côlon et du rectum pour une augmentation de consommation de fruits ou de légumes de 100 g/jour [50].**



**FIGURE 9 : Méta-analyse des études de cohorte de la consommation de fruits et légumes. Odds Ratios (ORs) estimés pour le développement de cancers du sein, du poumon, de la vessie, de l'estomac, du côlon et du rectum pour une augmentation de consommation de fruits ou de légumes de 100 g/jour [50].**



#### 2.1.3.4 Discussion [50]

Cette méta-analyse montre des divergences entre les résultats des études cas-témoins et des études de cohorte prospectives sur l'effet des fruits et légumes et le risque de cancer.

Les études prospectives de cohorte ont montré un effet protecteur des fruits et légumes sur le risque de cancer moins significatif que les études cas-témoins.

Les études cas-témoins et les études de cohorte étaient concordantes sur l'effet protecteur des fruits sur le risque du cancer du poumon et de la vessie. Les études des deux types étaient également d'accord pour ne montrer aucun effet protecteur des fruits sur le cancer du sein, ni

des légumes sur le cancer de la vessie. Les autres résultats sont résumés dans le **TABLEAU 7**.

La méta-analyse des études cas-témoins a trouvé une association entre la consommation de légumes et une réduction significative du risque du cancer colorectal, du sein, de l'œsophage, du poumon et de l'estomac. Elle a montré également une association entre la consommation de fruits et une réduction significative du risque de cancer colorectal, du poumon, de la vessie, de l'estomac, de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage.

Seule la méta-analyse des études de cohorte montre un effet protecteur significatif des fruits sur le risque de cancer du poumon et de la vessie.

**TABLEAU 7 : Résumé des résultats de la méta-analyse sur les fruits et les légumes et le risque de cancers dans les études cas-témoins et les études de cohorte. [50].**

	Légumes		Fruit	
	Cas-témoins	Cohorte	Cas-témoins	Cohorte
<b>Bouche et pharynx</b>	NS	?	↓	?
<b>Larynx</b>	NS	?	↓	?
<b>Œsophage</b>	↓	?	↓	?
<b>Sein</b>	↓	NS	NS	NS
<b>Poumon</b>	↓	NS	↓	↓
<b>Vessie</b>	NS	NS	↓	↓
<b>Estomac</b>	↓	NS	↓	NS
<b>Colo-rectum</b>	↓	NS	↓	NS

↓, effet protecteur significatif ; NS, effet protecteur non significatif

Les analyses par sous-groupes des études cas-témoins par type de cancer ou par région géographique ne présentaient pas de résultats homogènes.

Pour le cancer colorectal et le cancer du poumon, l'effet des fruits et des légumes diffère selon le sexe.

Pour le cancer du poumon, l'effet protecteur des légumes était significatif chez les femmes mais pas chez les hommes, alors que c'est le contraire pour les fruits.

Pour le cancer colorectal, un effet protecteur significatif des légumes fut trouvé dans les études de cohorte chez les femmes mais pas chez les hommes. L'incidence du cancer du côlon était similaire chez les hommes et les femmes. Il est possible que l'alimentation n'ait pas les mêmes effets sur ce cancer chez les hommes et chez les femmes. Chez les femmes, l'influence des hormones réduit le risque, surtout les hormones de substitution (Traitement Hormonal de Substitution). La différence entre la fonction intestinale des hommes et des femmes est expliquée par un métabolisme des fibres différent.

Comme il n'y a pas qu'un facteur de risque du cancer colorectal en particulier, il est nécessaire de prendre en compte une modification du style de vie (d'avantage d'activités physiques et une diminution du surpoids) pour faire des recommandations générales de prévention.

Dans le cancer de l'œsophage, le tabac et l'alcool sont de loin les facteurs de risque les plus importants, ce qui explique qu'en Europe, en Océanie et en Amérique du nord, l'incidence du cancer de l'œsophage est plus forte chez les hommes que chez les femmes. Dans les pays en voie de développement d'Asie, les déficits et carences alimentaires semblent jouer un rôle majeur sur l'incidence du cancer de l'œsophage. Dans de nombreuses études, l'effet protecteur des fruits et des légumes est resté après ajustement à la consommation d'alcool ou de tabac.

Dans le cancer de l'estomac, une grande consommation de sel est impliquée dans le développement des gastrites superficielles et des gastrites atrophiées impliquées dans le processus de carcinogénèse. Les caroténoïdes et autres aliments contenant des antioxydants pourraient éliminer le processus de cancérisation des gastrites atrophiées. Il a été suggéré qu'un régime

alimentaire riche en vitamine C, E et polyphénols inhiberait la production de dérivés nitrés cancérigènes chez les humains.

### **2.1.3.5 Conclusion de la méta-analyse :**

Dans l'ensemble, les études cas-témoins indiquent qu'une grande consommation de :

- Fruits et de légumes a une action préventive sur les cancers de l'œsophage, du poumon, de l'estomac et le cancer colorectal.
- Légumes (mais pas les fruits) a une action préventive sur le cancer du sein.
- Fruits (mais pas les légumes) a une action préventive sur le risque de cancer de la vessie.

Dans l'ensemble, les études de cohorte indiquent qu'une grande consommation de fruits et de légumes diminue le risque de survenue de la plupart des cancers mais l'effet n'est significatif que pour les cancers du poumon et de la vessie, et seulement pour les fruits.

Comme cette méta-analyse est basée sur des études d'observation, les résultats ne tiennent pas compte de la façon dont sont préparés les légumes et les fruits dans les différentes populations.

**Remarque : Les études cas-témoins montrent une relation inverse plus forte entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer que les études de cohorte. Cette différence peut être expliquée par le biais de sélection des études cas-témoins. Dans les études de cohorte, la mesure des apports alimentaires est difficile et imprécise. Les personnes malades pourraient aussi sous-estimer leurs apports créant ainsi un biais de recueil des données alimentaires. De plus, les apports alimentaires au sein de chaque cohorte sont très différents.**

#### **2.1.4 L'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (étude EPIC) fait le point en 2003 [51] [54] [55]**

L'étude European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) est une étude prospective coordonnée par le docteur Elio Riboli, chef du groupe Nutrition et Hormones à l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (CIRC, qui fait partie de l'Organisation Mondiale de la Santé) à Lyon en France. EPIC bénéficie d'une importante aide financière de l'Europe dans le cadre du programme de lutte contre le cancer de la Commission Européenne.

##### **2.1.4.1 Les objectifs**

EPIC avait deux buts : l'amélioration de la connaissance scientifique sur les facteurs nutritionnels impliqués dans la cancérogénèse et par conséquent de fournir une base de données scientifique de santé publique ; et promouvoir un meilleur style de vie et un meilleur régime de santé. Il s'agissait d'établir des relations complexes entre la nutrition (et des facteurs de styles de vies variés) et l'étiologie de certains cancers et autres maladies chroniques.

##### **2.1.4.2 Méthodologie [51]**

L'European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) est l'étude basée sur une stratégie, choisie par the International Agency for Research on Cancer (IARC), qui consistait à donner la priorité au développement d'études prospectives de cohorte sur des sujets en bonne santé, dans le cadre de la recherche nutrition-cancer.

L'étude a été initiée en 1993 avec des banques de données et des échantillons de sang dans 23 centres régionaux situés dans 10 pays d'Europe (Danemark, Allemagne, France, Grèce, Italie, Pays Bas, Espagne, Norvège, Royaume Uni et la Suède).

Le plan de travail a été complété en 1998 avec l'inclusion de 484 042 sujets. Tous ont été soumis à des questionnaires et des échantillons de sang ont été prélevés sur 387 256 sujets et stockés à très basse température (-196°C) pour des analyses futures.

Les fruits et les légumes ont été répartis par EPIC en plusieurs groupes : « fruits et légumes ensemble », « fruits seuls », « légumes seuls ». Des sous-groupes de légumes ont pu être déterminés : « légumes-fruits » ; « légumes racines » ; « légumes feuilles » ; « choux » ; « champignons » ; et « ail/oignon ». 90% des fruits consommés étaient des fruits frais. Les 10% restant comprenaient des fruits secs et des fruits en conserve. Les pommes de terre, les tubercules et les jus de fruits et de légumes n'ont pas été pris en compte dans l'étude.

- **Recrutement des sujets**

La cohorte incluait 521 468 hommes et femmes bénévoles âgés de 35 à 69 ans, l'enrôlement a eu lieu entre 1993 et 1999. Cependant les échantillons de sang n'étaient valables que pour 387 889 sujets. La plupart des participants ont été recrutés dans la population générale (En **ANNEXE 5**, dans le **TABLEAU X**, la cohorte de l'étude European Prospective Investigation into Cancer est décrite [32]).

En outre, comme prévu dans la conception de l'étude, un calibrage interne des mesures alimentaires est effectué [56]. Pendant 24 heures, des données alimentaires ont été recueillies sur un sous-échantillon de 33 200 sujets, correspondant à 7% de la cohorte. La répartition par âge de l'échantillon de calibrage a été conçue pour être aussi proche que possible de la distribution par âge des cas de cancer attendus pendant les 10 premières années de suivi.

Statistiquement, le nombre de nouveaux cas de cancer dans la cohorte EPIC a été estimé à environ 22 000 pendant les dix premières années de suivi (2005). Le **TABLEAU XI** et le **TABLEAU XII** représentant le nombre de cas par site de cancer et par pays qui étaient attendus jusqu'à fin 1998 [55] sont présentés en **ANNEXE 6**.



- **Le questionnaire [51]**

Les thèmes variés du questionnaire permettent de collecter des données très différentes sur les styles de vie et certains facteurs en relation avec le statut nutritionnel (tabagisme, alcool, ...), connus ou soupçonnés comme étant des facteurs de risques de cancer.

Le questionnaire est décrit en **ANNEXE 7**.

- **Echantillons de sang [51]**

Bien que le protocole général ait été commun à tous les centres EPIC, la procédure de stockage des échantillons de sang différait entre deux groupes de pays. Les sept pays européens (France, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Espagne et Royaume-Uni), dans lesquels l'étude a été initiée, ont suivi aussi strictement que possible une approche commune élaborée du protocole. Les autres pays ont utilisé un autre mode de stockage.

- **Le suivi [54]**

La description du suivi des sujets est en **ANNEXE 8**

### **2.1.4.3 Résultats**

Au total 24 185 cas de cancer ont été identifiés (contre 22 000 attendus). En ce qui concerne le cancer du poumon la première analyse montre un effet protecteur de l'ingestion de fruits mais pas d'association avec la consommation de légumes. Aucune association n'a été observée entre l'apport de fruits et de légumes et le risque de cancer de la prostate ou le cancer du sein.

L'incidence (et la mortalité) par cancer colorectal, du poumon et de la prostate est positivement corrélée à l'alimentation des sociétés de l'Ouest (sucre simple, viande grasse animal et totale) et négativement corrélée à la consommation de légumes variés tels que les céréales et les fibres végétales [32].

- **Des résultats positifs sur le cancer colorectal [57]**

Parmi les premiers résultats d'EPIC, l'observation d'une association entre la consommation de fibres et la réduction du risque de cancer colorectal est d'une grande importance scientifique.

D'autres résultats sont en faveur de l'effet bénéfique potentiel des aliments d'origine végétale sur ce cancer : l'observation d'un effet protecteur des fruits et des légumes dans des études préliminaires ainsi que l'association significative inverse entre la consommation de noix et de céréales et l'incidence du cancer du côlon chez les femmes.

L'étude met en évidence la diminution significative du risque associé à une consommation élevée de légumes. Les résultats sont moins nets pour les fruits. Il existe une protection des légumes sur le cancer du côlon mais pas sur le cancer du rectum. Il n'existe pas de différence par sexe.

- **Des résultats positifs sur le cancer du poumon [28]**

Entre 1992 et 2000, des informations détaillées sur l'alimentation et le style de vie de 478 590 personnes participant à l'EPIC ont été recueillies. Durant un suivi moyen de 6,4 ans, 1 126 cas de cancer du poumon ont été observés.

Il est bien connu que le principal facteur de risque du cancer du poumon est le tabagisme. Dans une analyse de 860 cas, EPIC a confirmé les résultats antérieurs d'un effet protecteur de la consommation de fruits contre le cancer du poumon, alors qu'aucune association avec les légumes n'a été observée.

Cependant, chez les fumeurs, le risque de cancer du poumon diminue significativement avec une plus grande consommation de légumes. Cette relation est encore plus marquée après ajustement : pour une augmentation de consommation de légumes de 100g par jour, le Hasard

Ratio (HR) est de 0,78 (95% IC 0,62-0,98). En comparaison, pour une augmentation de consommation de 100 g de fruits par jour, le HR est de 0,92 (0,85-0,99) dans la cohorte entière et 0,90 (0,81-0,99) chez les fumeurs.

L'exclusion des cas diagnostiqués dans les deux premières années de suivi renforce cette association : le HR était de 0,71 (0,55-0,94) pour les légumes chez les fumeurs, et 0,86 (0,78-0,95) pour les fruits dans la cohorte entière. L'incidence des cancers a diminué avec une augmentation de consommation de poires et de pommes dans la cohorte entière et de légumes racines chez les fumeurs. En plus d'une relation inverse avec l'apport de fruits, les résultats de cette étude apportent la preuve d'une relation inverse significative entre la consommation de légumes et l'incidence du cancer du poumon chez les fumeurs.

- **Résultats mitigés sur les autres sites de cancers**

#### **Cancer du rein**

Aucune association entre la consommation globale de fruits et légumes et le risque de carcinome rénal (306 cas) n'a pu être démontrée. En revanche les données n'ont pas pu exclure la possibilité qu'une consommation très réduite puisse être liée à un risque plus élevé. De plus, une relation inverse a été observée entre l'incidence de ce cancer et la consommation de tubercules.

#### **Cancer de l'estomac et de l'œsophage [59]**

L'incidence du cancer de l'estomac (330 cas) et celle de l'adénocarcinome de l'œsophage (65 cas) n'étaient pas reliées à la consommation de fruits et de légumes dans EPIC. Par contre des relations inverses ont été observées entre la consommation des légumes, d'oignon et d'ail, et l'incidence de la forme intestinale du cancer gastrique au niveau du cardia et de l'adénocarcinome de l'œsophage. Ainsi un effet potentiel bénéfique ne peut être écarté.

Le cancer du cardia et les autres types de cancers de l'estomac pourraient résulter de différents facteurs étiologiques.

Les adénocarcinomes de l'estomac ont été classés selon le site : cardia (29,4%), non-cardia (48,2%) et inconnus (22,4%) et le type histologique : intestinal (33,4%), diffus (33,7%) et mixtes, non classés ou inconnus (32,9%).

La fréquence du cancer du cardia a été plus élevée dans les pays du Nord (35%) que dans les pays méditerranéens (18%).

En plus de fournir des données épidémiologiques à l'intérieur de la cohorte EPIC sur l'adénocarcinome de l'estomac et l'œsophage, les résultats présentés confirment la pertinence d'une étude de validation, notamment pour les études multicentriques.

### **Cancer du pancréas [60]**

Au préalable, de nombreuses études cas-témoins avaient suggéré que la hausse de la consommation de fruits et de légumes était associée à un risque moindre de cancer du pancréas, alors que les études de cohorte ne soutenaient pas une telle association. Les chercheurs de l'étude EPIC ont examiné les associations de la consommation de fruits et légumes et leurs principaux sous-groupes à risque de cancer du pancréas de la cohorte EPIC.

555 cas de cancer du pancréas exocrine ont été découverts, après une moyenne de suivi de 8,9 ans. Les estimations de risque ont été obtenues par des modèles de risque proportionnel de Cox, stratifiés selon : l'âge au recrutement, le sexe, et le centre d'études. Ces estimations ont été ajustées pour l'ensemble de l'apport en énergie, le poids, la taille, le diabète et le tabagisme. Les consommations de fruits et légumes, combinés ou séparément, sont sans rapport avec le risque de cancer du pancréas.

L'ajustement par sexe ou le tabagisme ne modifie pas substantiellement les résultats. Ces résultats suggèrent que la hausse de la consommation de fruits et légumes n'est pas associée à la réduction des risques de cancer du pancréas.

### **Cancer de la prostate [61]**

Certaines données indiquent qu'un faible apport de sélénium pourrait être associé à un risque accru de cancer de la prostate

**Description :** L'association entre la concentration plasmatique de sélénium et le risque de cancer de la prostate a été évaluée chez 959 hommes avec un cancer de la prostate incident et 1 059 témoins appariés.

**Résultats :** Globalement, la concentration plasmatique de sélénium n'a pas été associée à des risques de cancer de la prostate. Le Risque Relatif pour les hommes dans le plus grand quintile de concentration de sélénium par rapport au quintile le plus faible est de 0,96 (IC 95%: 0,70, 1,31, P = 0,25 pour la tendance).

Il n'y avait pas de lien entre le taux plasmatique de sélénium et le risque de cancer de la prostate lors de l'analyse par état d'avancée de la maladie. Cette absence d'association est conservée chez les fumeurs.

**Conclusion :** La concentration plasmatique de sélénium n'a pas été associée à aux risques de cancer de la prostate dans cette grande cohorte d'hommes.

### **Cancer de l'ovaire [62]**

L'association entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer de l'ovaire n'est pas encore claire.

**Description :** Les femmes participantes (n = 325 640) à l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study, initialement sans aucun signe de cancer, ont été suivies pendant 6,3 ans en moyenne. 581 cas de cancers invasifs de l'épithélium ovarien ont été diagnostiqués.

**Résultats :** La consommation de fruits et légumes (légumes/fruits, légumes racines, légumes feuilles, choux), séparément ou combinés, ne semble pas avoir d'incidence sur le risque de cancer de l'ovaire. Cependant une grande consommation d'ail ou d'oignon est associée à une diminution du risque de cancer de l'ovaire, mais cet effet est à peine significatif. L'étude du sous-type histologique de la tumeur justifie un complément d'enquête.

### **Cancers du sein [63]**

**Méthode et description de l'étude :** l'étude regroupe 285 526 femmes âgées de 25 à 70 ans participant à l'European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Les participantes ont rempli plusieurs questionnaires sur les habitudes de vie entre 1992-1998. Le suivi des participantes est réalisé jusqu'en 2002.

Les analyses sont faites selon l'âge au recrutement et selon le centre d'étude. Les risques sont ajustés.

**Résultats :** Pendant une durée moyenne de 5,4 ans, 3 659 cas de cancers invasifs du sein ont été diagnostiqués. Aucun effet protecteur significatif d'une grande consommation de fruits et légumes contre le risque de cancer du sein n'a été observé.

### **Discussion**

Cette étude confirme les résultats de nombreuses autres études épidémiologiques n'ayant pas mis en évidence d'effet protecteur.

Il a été suggéré que seuls certains types de fruits et de légumes seraient capables d'assurer une protection contre le risque de cancer du sein. Les légumes crucifères auraient la propriété d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses chez l'animal.

En outre, il existe des preuves que les effets protecteurs des fruits et légumes seraient plus forts chez les femmes ayant des antécédents familiaux du cancer du sein ou des femmes ayant des récepteurs aux œstrogènes spécifiques favorisant les tumeurs (polymorphisme des récepteurs).

**Conclusion :** Bien que la période de suivi soit limitée dans le temps, les résultats suggèrent qu'il n'y a aucune association avec le risque de cancer.

#### **2.1.4.4 Les limites de l'étude EPIC**

Il convient de noter que la durée de suivi d'EPIC est relativement courte et que les informations recueillies sur le régime alimentaire de base pourraient ne pas être le meilleur reflet de ce qui est étiologiquement pertinent. Des associations plus fortes entre la consommation de fruit et de légume et le risque de cancer pourraient donc se retrouver après plusieurs autres années de suivi.

#### **2.1.4.5 Conclusion**

Les résultats de l'Etude expérimentale Epidémiologique sur la Nutrition et le Cancer (EPIC) ont été publiés par trois comités d'expert :

- Un aux Etats-Unis: The Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (COMA Working Group on diet and Cancer 1998)
- Un en France : La commission de prévention des cancers par l'alimentation du centre national d'études et de recommandations sur la nutrition et l'alimentation (CNERNA-CNRS-INRA) (Riboli et al.1996).

- Un au niveau international, the Wold Cancer Research Fund/American institute for Cancer Research (WCRF/AICR 1997)

Les trois revues de comités indépendants arrivent en gros aux mêmes conclusions, ils sont d'accord pour dire qu'il existe une relation entre la consommation de légumes et de fruits et le risque de cancer. Dans de nombreux cas, la consommation de légumes et de fruits est associée à une diminution du risque de cancer de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac et du poumon. Cependant, la consommation de légumes et non de fruit est associé à une diminution du risque de cancer colorectal.

En ce qui concerne les fruits et les légumes, les trois rapports concluent sur un point important : si leur association au risque de cancer est considéré comme bien établie sur la base des études épidémiologiques, aucune explication claire et définitive n'existe pour les mécanismes biologiques, bien que de nombreuses études expérimentales aient testé des mécanismes sur des modèles in vivo et in vitro.

Les arguments en faveur d'un effet bénéfique potentiel des fruits et des légumes contre certains cancers méritent donc plus d'études. Des études complémentaires sur des types spécifiques de fruits et de légumes, ainsi que sur des marqueurs biologiques alimentaires, sont justifiées.

### **2.1.5 Pour Résumer**

Les résultats et les conclusions des études sur la prévention des cancers par une grande consommation de fruits et légumes riches en antioxydants ont évolué au fil des années.

On peut distinguer **approximativement** trois périodes en fonction des résultats de ces études :



- -De 1980 à 1997 : les résultats sont très favorables à une protection anticancéreuse par les fruits et les légumes riches en antioxydants.
- -De 1996 à 2001 les résultats semblent plus mitigés.
- L'étude EPIC fait le point en 2003.

Nous pouvons résumer l'évolution des résultats des recherches effectuées au cours de ces 30 dernières années par un tableau (**TABLEAU 8**).

**TABLEAU 8 : Résultats des recherches effectuées au cours de ces 30 dernières années concernant l'effet d'une grande consommation de fruits et de légumes sur le risque de cancer.**

Etudes		Sein	Ovaire	Prostate	Pan-créas	Estomac	Œsophage	Poumon	Colorectal	Oropharyngé	Larynx	Utérus	Foie	Vessie	Rein
1980-1997	H			+	++	++	++	++	+	++	++		+	++	+
	F	+	+		++	++	++	++	+	++	++	++	+	++	+
1996-2001	H					++		++ légumes + fruits	++ légumes + fruits					+ légumes  <b>0</b> fruits	
	F	<b>0</b>				++		++ légumes + fruits	++ légumes + fruits					+ légumes  + fruits	
Méta-analyse 1993-2001	H					++	++	++	++	++ fruits + légumes	++ fruits + légumes				
	F	++ légumes  <b>0</b> fruits				++	++	++	++	++ fruits + légumes	++ fruits + légumes			++ fruits  + légumes	
Etude EPIC 2001-2003	H			<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b> mais	<b>0</b> mais	++ fruits  <b>0</b> légumes	++ Légumes  ++ fibres						

						+ sur cancer cardia	+ sur adéno-carcinome œsophage	mais ++ légumes chez les fumeurs	+ fruits mais 0 sur cancer du rectum						
	F	0	0		0	0	0	++ fruits 0 légumes Mais ++ légumes chez les fumeurs	++ Légumes ++ fibres + fruits 0 sur cancer du rectum						

++ : Effet bénéfique significatif de la consommation de fruits et de légumes sur le risque de cancer

+ : Effet bénéfiques non significatif de la consommation de fruits et de légumes sur le risque de cancer

0 : Aucun effet de la consommation de fruits et de légumes sur le risque de cancer

- : Effet néfaste de la consommation de fruits et de légumes sur le risque de cancer

H : Chez les Hommes

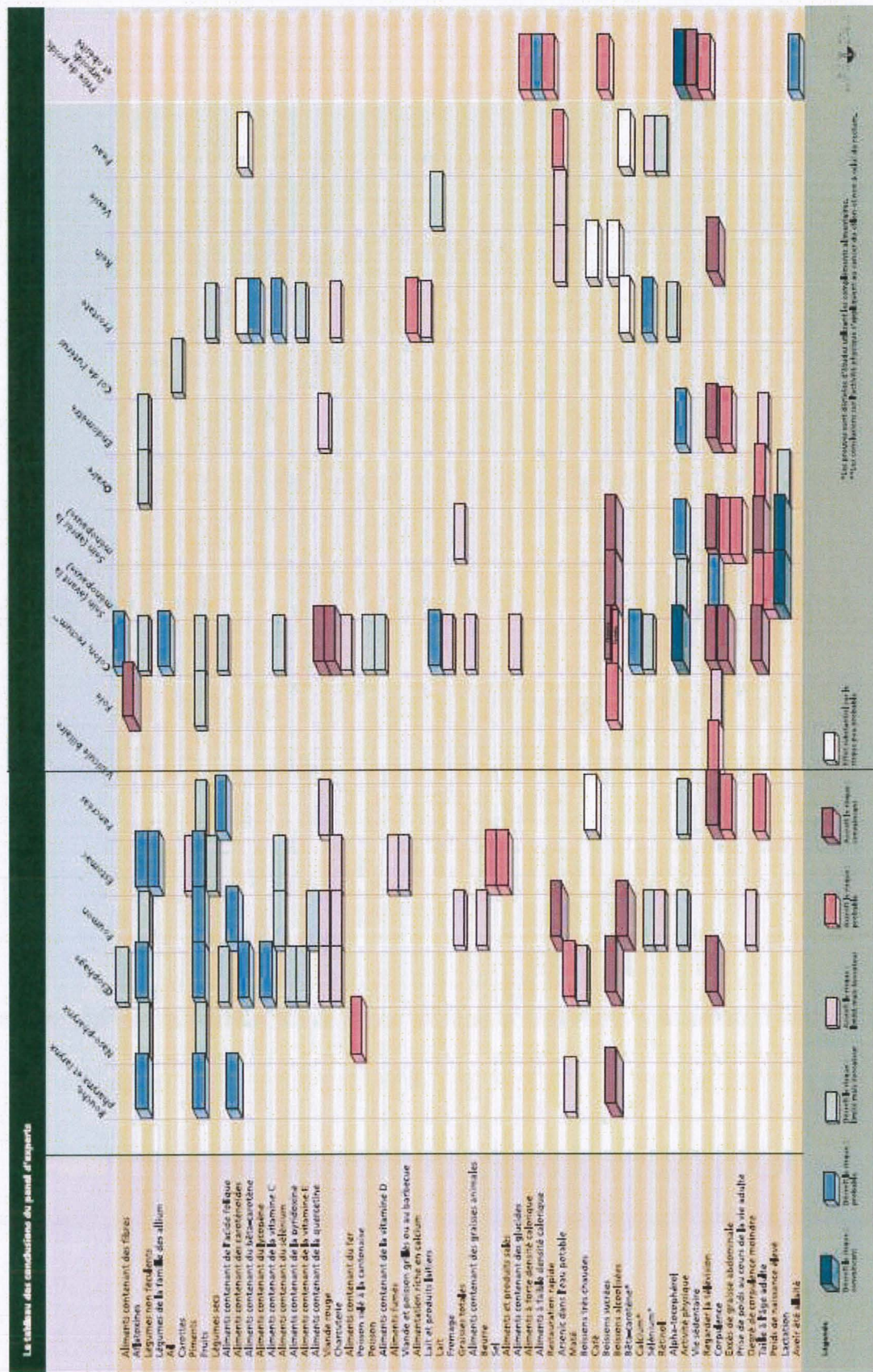
F : chez les femmes

Remarque : Aucun effet néfaste de la consommation de fruits et de légumes sur le risque de cancer n'a été signalé.

### **2.1.6 Qu'en est-il en 2007 ? [64]**

La **FIGURE 9** résume les conclusions du panel d'experts du World Cancer Research Fund et de l'American Institute for Cancer Research quant à la solidité des preuves scientifiques établissant un lien de cause à effet entre l'alimentation, la nutrition, l'activité physique, la prise de poids, l'obésité et le risque de développer certains cancers. Cette figure est une synthèse des tableaux présentés dans le rapport. Les conclusions des experts y sont classées avec les qualificatifs suivants : « convaincant », « probable », « limité mais évocateur », et « effet substantiel sur le risque peu probable ». Aucun qualificatif « limité et non concluant » n'y figure. Les directives de santé publique et les recommandations pour les individus sont issues de conclusions « convaincantes » et « probables ».

Figure 9 : Conclusion du panel d'experts scientifiques en 2007 [64].





### **2.1.7 Conclusion [54]**

En dehors des fruits et des légumes, d'autres facteurs majeurs de risques de cancer requièrent l'attention. En effet, il est improbable qu'un effet de prévention majeur puisse être obtenu en faisant varier seulement un seul des risques. Cependant il y a un bénéfice substantiel à avoir un régime alimentaire adapté pour réduire les risques de cancer.

Les études de cohorte mettent moins en évidence que les études cas-témoins le lien entre une forte consommation de fruit et de légumes et la réduction du risque de cancer. Cette différence est peut-être liée au biais de confusion et de sélection des études cas-témoin.

Au contraire, la relation a pu être sous-estimée dans les études prospectives à cause de l'effet combiné d'une mesure du régime alimentaire imprécise et d'une grande variation alimentaire au sein de chaque cohorte.

Les éléments de preuve actuels montrant que les régimes alimentaires riches en fruits et/ou en légumes protègent des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du poumon, de l'estomac, du pancréas, du côlon et du rectum et de la vessie sont particulièrement convaincants. A long terme, la mise en œuvre de la recommandation correspondante, c'est à dire la consommation d'au moins 400g par jour de fruits et légumes variés, pourrait, à elle seul, diminuer jusqu'à 20% l'incidence globale du cancer [3].

## **2.2 BENEFICE DES FRUITS ET DES LEGUMES SUR LA MORTALITE TOTALE**

L'effet bénéfique des fruits et des légumes sur le risque de cancer pourrait être en partie responsable du bénéfice sur la mortalité. Cependant il existe un effet bénéfique des fruits et de légumes sur le risque de maladies cardio-vasculaires qui pourrait aussi expliquer l'effet sur la mortalité.

### **2.2.1 Etudes prospectives**

Bien que les effets bénéfiques des fruits et des légumes sur l'incidence des cancers aient été de nombreuses fois rapportés, un autre bénéfice, l'effet des fruits et des légumes sur la mortalité a été pris en compte dans peu d'études :

- Une augmentation de consommation de 230 g de légumes et 200 g de fruits a été associée à une diminution significative de la mortalité, respectivement de 12% et 18% dans la population Grec [65].
- Une grande consommation de fruits et de légumes (ensemble) n'était pas associée à une diminution de mortalité toute cause confondue chez des adultes blancs et noirs Américains dans trois communautés des Etats-Unis [66].
- Un taux très bas de mortalité a été associé à une grande adhérence au régime méditerranéen dans plusieurs pays européens [67] et aux recommandations de comportement alimentaire du National Health Interview Surveys aux Etats-Unis [68].
- Un régime alimentaire riche en vitamine C et en  $\beta$ -carotène était aussi associé à un taux de mortalité plus faible chez les hommes fumeurs Belges [69].
- Il n'y a pas de différence de mortalité entre les végétariens et les non végétariens dans la population britannique [70].
- Les concentrations en acide ascorbique ont été significativement associées à une diminution de la mortalité dans deux cohortes britanniques [71] [72] et dans la cohorte des Etats-Unis [73].
- Le taux plasmatique élevé de carotène était aussi associé à une mortalité plus faible chez les personnes âgées dans différents pays européens [74]. Cependant, chez les per-

sonnes âgées hollandaises cette relation est retrouvée avec les caroténoïdes ( $\beta$ -cryptoxanthine, lutéine, et zéaxanthine) mais pas avec le  $\beta$ -carotène [75].

### **2.2.2 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), Etude de mortalité dans la cohorte Espagnole [76]**

L'objectif de cette étude était de prouver la relation inverse entre la mortalité et la consommation de fruits et légumes riches en vitamines C, vitamine E et caroténoïdes.

L'étude portait sur la cohorte espagnole de l'étude EPIC car d'après les auteurs c'est l'un des pays d'Europe qui consomme le plus de fruits et de légumes. Le suivi était de 6,5 ans, il y a eu 562 décès pour une cohorte de 41 358 sujets âgés de 30 à 69 ans. L'analyse de régression des hasards proportionnels de Cox a été utilisée afin de démontrer la relation entre les facteurs alimentaires et la mortalité totale.

Après un ajustement par sexe, et autres facteurs de confusions, le hazard ratio pour le quartile de consommation le plus haut versus le plus bas était de 0.79 (95% IC: 0.62, 1.00; P = 0.029) pour les fruits frais, 0.72 (95% IC : 0.56, 0.91; P = 0.006) pour les légumes racines et 0.77 (95% IC : 0.60, 0.98; P = 0.015) pour les légumes fruits (par exemple les légumes contenant des fruits dans une partie de la plante, les graines). Les chiffres correspondant aux nutriments antioxydants était de 0.74 (95% IC: 0.58, 0.94 ; P = 0.009) pour la vitamine C, 0,68 (95% IC: 0.53, 0.87 ; P = 0.006) pour les caroténoïdes provitamines A, et 0.65 (95% IC : 0.51, 0.84 ; P = 0.001) pour le lycopène.

**Conclusion :** Une grande consommation de fruit, de légumes racines et de légumes fruits est associée à une réduction de la mortalité globale, probablement grâce à leur grande teneur en vitamine C, caroténoïdes provitamine A, et lycopène. La capacité antioxydante pourrait expliquer en partie les effets de l'acide ascorbique et de la provitamine A mais pas ceux du lycopène.



### **3 ETUDES DE SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS**

Les études présentées ci-dessous sont des essais de prévention primaire. Seules les études d'interventions permettent d'expliquer la relation de causalité entre nutrition et cancers (alors que les études prospectives de cohortes soulèvent des hypothèses).

#### **3.1 NUTRITIONAL INTERVENTION TRIALS LINXIAN [77]**

Cette étude a été réalisée sur une population générale de 29 584 chinois âgés de 40 à 60 ans présentant des déficits nutritionnels et habitant dans une région où les taux de cancers étaient élevés. Les sujets participants ont été suivis pendant huit ans (dont cinq ans de supplémentation de 1986 à 1991).

Les effets de quatre combinaisons de nutriments ont été testés : A) rétinol et Zinc, B) riboflavine et niacine, C) vitamine C et molybdène et D)  $\beta$ -carotène, vitamine E et sélénium.

2 127 décès sont survenus au cours de l'intervention. Les principales causes de décès étaient le cancer avec 32% de décès dus aux cancers de l'œsophage et de l'estomac, suivi des maladies cardiovasculaires (25%). L'étude a montré une baisse significative ( $P=0,03$ ) de la mortalité globale ( $RR= 0,91$  ; intervalle de confiance , IC à 95%=0,84-0,99), de la mortalité due aux cancers tous site confondus ( $RR=0,87$  ; IC 95%=0,75-1,00) et de la mortalité due au cancer de l'estomac ( $RR=0,79$  ; IC 95%= 0,64\_0,99) dans le groupe ayant reçu l'association à des doses nutritionnelles de  $\beta$ -carotène (15 mg par jour), vitamine E (30 mg par jour) et sélénium (50  $\mu$ g par jour).

#### **3.2 $\alpha$ -TOCOPHÉROL, $\beta$ -CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY (ATBC) [78] [79]**

Cette étude portait sur 29 133 hommes fumeurs du sud ouest de la Finlande âgés de 50 à 69 ans, suivis pendant cinq à huit ans (de 1985 à 1993, suivi médian de 6,1 ans)

Trois types de supplémentation ont été testés :  $\beta$ -carotène seul (20 mg par jour),  $\alpha$ -tocophérol seul (50 mg par jour), association  $\beta$ -carotène et  $\alpha$ -tocophérol.

L'étude a montré une incidence du cancer du poumon significativement plus élevée (différence de 18% ; IC 95%=3 à 36%) ainsi qu'une hausse de la mortalité globale de 8% (IC 95%=1 à 16 %) dans le groupe supplémenté en  $\beta$ -carotène seul ou associé à la vitamine E.

Dans cette étude, un nombre plus élevé de décès par hémorragies cérébrales chez les sujets supplémentés en vitamine E a également été observée.

### **3.3 $\beta$ -CAROTENE AND RETINOL EFFICACY TRIAL (CARET) [80]**

Cette étude a été réalisée aux Etats-Unis sur des sujets à haut risque de cancer du poumon (4 060 travailleurs de l'amiante âgés de 45 à 69 ans et 14254 grands fumeurs âgés de 50 à 69 ans, dont 44% de femmes).

La supplémentation en  $\beta$ -carotène (30 mg par jour) associé à la vitamine A (25 000 UI) a été testée pendant une durée moyenne de quatre ans (interruption vingt et un mois avant la fin initialement prévue) suivie de cinq ans de surveillance. L'intervention a été interrompue le 11 janvier 1996 suite à l'observation d'effets délétères. Dans le groupe supplémentée, l'étude a révélé : une augmentation du risque de développer un cancer (RR=1,28 ; IC=95%=1,04-1,57 ; p=0,02), une augmentation de la mortalité globale (RR=1,17 ; IC 95%=1,03-1,33), de la mortalité par cancer du poumon (RR=1,46 ; IC=1,07-2,00) et de la mortalité par maladies cardiovasculaires (RR=1,26 ; IC95%=0,99-1,61)

### **3.4 PHYSICIAN'S HEALTH STUDY (PHS) [81]**

Cette étude est réalisée aux Etats-Unis sur une population de 220 721 hommes médecins âgés de 40 à 84 ans (dont 11% de fumeur au début de l'étude en 1982) suivis pendant douze ans.

L'étude n'a révélé aucun effet positif ou négatif de la supplémentation à long terme de doses relativement fortes de  $\beta$ -carotène (50 mg, un jour sur deux).

### **3.5 DISCUSSION DES ETUDES DE PREVENTION PRIMAIRES : LINXIAN, ATBC, CARET ET PHS.**

**TABLEAU 9 : Les essais de prévention primaire sur l'effet des antioxydants dans la prévention des cancers et maladies cardiovasculaires [82].**

Nom de l'étude (pays)	Sujets de l'étude	Nombre de sujets	Supplémentation (dose)	Durée	Effet de la supplémentation
<b>Linxian (Chine)</b>	Population générale de 40 à 69 ans	29 584	$\beta$ -carotène (15 mg par jour) + vitamine E (30 mg/jour) + sélénium (50 $\mu$ g/jour)	5 ans	<b>Effet protecteur</b> -mortalité globale : -9% -mortalité par cancer : -13%
<b>ATBC (Finlande)</b>	Grands fumeurs de 50 à 69 ans	29 133	$\beta$ -carotène (20 mg par jour) et/ou vitamine E (50 mg/jour)	5 à 8 ans	<b>Effet délétère de la supplémentation en <math>\beta</math>-carotène</b> -cancer du poumon : +18% -mortalité globale : +8%
<b>CARET (Etats-Unis)</b>	Grands fumeurs 50 à 69 ans et sujets exposés à l'amiante (45 à 69 ans)	18 314	$\beta$ -carotène (30 mg/jour) + vitamine A (25 000 UI par jour)	4 ans	<b>Effet délétère</b> -cancer du poumon : + 28% -mortalité globale + 17%
<b>PHS (Etats-unis)</b>	Médecins de 40 à 84 ans	22 071	$\beta$ -carotène (50 mg un jour sur 2)	12 ans	<b>Pas d'effet</b>

Les apparentes contradictions entre ces essais peuvent être expliquées par les populations d'études qui ne sont pas comparables (population générale ou population à haut risque de pathologies ; sujets déficients ou bien nourris), les différentes doses utilisées pour la supplémentation (niveau nutritionnel ou doses plus fortes de type pharmacologique), le nombre de

nutriments antioxydants testées ou le type d'administration (antioxydants seuls ou dans le cadre d'une association équilibrée) [82].

### **3.6 SU.VI.MAX.**

L'étude SU.VI.MAX est une étude d'intervention, c'est une méthode d'étude très fiable. Deux groupes de sujets sont suivis : le premier groupe se nourrit normalement (ou avec des gélules placebo) et le second suit certains conseils alimentaires (ou prises de gélules actives). L'apparition de pathologies est évaluée cinq, dix, voir trente ans plus tard.

#### **3.6.1 Le contexte scientifique [83]**

Depuis les vingt dernières années, trois types d'arguments ont contribué à renforcer l'intérêt porté aux vitamines et minéraux antioxydants et aux conséquences de leur déficit dans les pays industrialisés :

- Premièrement : différents travaux expérimentaux ont suggéré le rôle des radicaux libres dans de nombreux processus pathologiques tels que l'athérosclérose et la cancérogenèse et un effet éventuel préventif des antioxydants.
- Deuxièmement : selon un grand nombre d'études épidémiologiques, des apports faibles en certains minéraux et vitamines pourraient constituer des facteurs de risques de certaines maladies
- Troisièmement : des fractions non négligeables de population vivant pourtant en contexte d'abondance pourraient avoir des apports relativement faibles en ces minéraux et vitamines et être ainsi exposé à ces risques.

### **3.6.2 Objectifs**

L'étude SUVIMAX a été réalisée par une Coordination Nationale dirigée par le Pr Serge HERCBERG [83].

#### **3.6.2.1 Les objectifs de l'étude étaient doubles :**

- **Un objectif général** : préciser les relations existant entre l'alimentation et la santé, en constituant une banque de données sur la consommation alimentaire et l'état de santé des français [83].
- **Un objectif spécifique** : évaluer l'efficacité d'une supplémentation (sous forme de capsules) en vitamines et minéraux antioxydants, à doses nutritionnelles, sur la prévention des pathologies ischémiques et des cancers [26].

### **3.6.3 Protocole**

L'étude SU.VI.MAX. a reçu l'approbation du Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la recherche Biomédicale de Paris-Cochin (CCPPTB numéro 706) ainsi que la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL numéro 334641), en vue du traitement informatisé des données.

Deux comités opérationnels indépendants étaient en charge de la surveillance du protocole sur les aspects méthodologiques et cliniques (Comité International de surveillance) ou les aspects éthiques (Haut Comité Médical) [83].

#### **3.6.3.1 Population [83]. [26]**

La population de référence est la population française dans la tranche d'âge choisie.

13 017 sujets (6 481 appartenant au groupe « intervention » et 6 536 au groupe « placebo ») ont pu être inclus dans la période considérée.

L'ANNEXE 9 apporte plus de précisions sur le recueil des données.

### **3.6.3.2 Supplémentation**

Il s'agissait de comparer deux groupes de sujets recevant de façon continue et selon les mêmes modalités, pour un groupe une association de vitamines et minéraux antioxydants et pour l'autre groupe, un placebo [84].

Le groupe d'intervention a reçu une supplémentation quotidienne de :

- $\beta$ -carotène, 6 mg
- Vitamine E, 30 mg
- Vitamine C, 120 mg
- Zinc (gluconate), 20 mg
- Sélénium (levure sélénée), 100  $\mu$ g

Ces quantités journalières ajoutées aux apports alimentaires permettent d'assurer des apports en ces nutriments qui se situent entre un et trois fois les apports nutritionnels conseillés.

L'attribution du type de capsule a été faite en double insu, par tirage au sort individuel, stratifié sur le sexe, la tranche d'âge, le tabagisme et le lieu de résidence [83].

### **3.6.3.3 Le suivi**

La surveillance des volontaires a été organisée autour du recueil régulier de questionnaires et de la réalisation de bilan de santé.

### **3.6.3.4 Questionnaires [85] [86] [87] [88] [89]**

Chaque mois, les « événements santé » (consultations, hospitalisation, traitement...) étaient recueillis sur le boîtier télématique puis analysées par les médecins de l'équipe SU.VI.MAX.

Les questionnaires de l'étude SU.VI.MAX. sont présentés en **ANNEXE 10**

### **3.6.3.5 Bilan annuel [26]**

Un contact direct entre les volontaires et les équipes médicales a eu lieu lors de l'inclusion puis tous les douze à dix huit mois.

Des bilans biologiques et des bilans cliniques et paracliniques sont effectués (**ANNEXE 11**).

## **3.6.4 Les critères de jugements [83] [84]**

### **3.6.4.1 Les critères principaux**

L'efficacité de l'intervention a été jugée selon quatre critères principaux :

La mortalité globale, l'incidence des cancers tous sites confondus, l'incidence de l'infarctus du myocarde, l'incidence de la cataracte.

### **3.6.4.2 Les critères secondaires**

Les critères accessoires étaient la mortalité et l'incidence de certaines localisations cancéreuses, la mortalité par cardiopathies ischémiques et par mort subite de cause inconnue. L'incidence de l'angor, divers indicateurs de la consommation de soins et de la morbidité ressentie, certains paramètres biologiques du système immunitaire.

### **3.6.4.3 Validation des critères**

Deux comités de validation indépendants ont assuré la validation des événements pathologiques [83].

Ces comités étaient également chargés de la codification définitive des événements-santé individuels selon la dixième classification internationale des maladies de l'OMS [90].

## **3.6.5 Résultats de l'étude sur la consommation alimentaire**

### **Les fruits et légumes [91] [92] [93]**

La consommation moyenne de fruits et de légumes n'était pas très différente entre les hommes et les femmes.

Le repère de consommation du PNNS est pris en considération, le pourcentage des sujets consommant au moins cinq fruits et légumes par jour a augmenté, entre 1995 et 2002, passant de 14,6% à 22,5 % pour les hommes et de 17,0 à 27,5% chez les femmes.

Globalement la consommation de légumes a aussi légèrement augmenté. L'augmentation globale serait liée au vieillissement de la cohorte, les sujets de la classe d'âge les plus élevées étant les plus forts consommateurs de légumes. Mais les analyses montrent une tendance à la diminution (non significative) dans les autres tranches d'âge. Cette diminution n'est significative que pour les hommes de 50 à 59 ans avec une consommation qui est passé de 250,7 g par jour (plus ou moins 35,8) en 1995-1996 à 234,4 g par jour ( $\pm 117,5$ ) en 2001-2002 ( $p=0,03$ ) (résultats par tranche d'âge non exposés.).

En ANNEXE 12, le TABLEAU XIII montre la Consommation de différents groupes d'aliments (g/j) tout âge confondu, selon le sexe et la période (moyenne  $\pm$  écart type).

#### **Apports en micronutriments** [94]

Pour certains micronutriments, le pourcentage de sujets dont les apports étaient inférieurs à 2/3 des ANC a été estimé. Ces sujets ont été considérés comme à risque d'apports insuffisants.

#### **Apports en vitamine A**

L'évolution des apports en vitamine A sur les quatre périodes de l'étude a montré que le pourcentage de sujets ayant des apports inférieurs à 2/3 des ANC a augmenté que ce soit chez les



hommes avec 35,1% ; 37,2% ; 42,0% et 44,5% pour les périodes de recueil ou chez les femmes, avec respectivement, 33,0% ; 37,5%, 43,5%, 44,9% [94].

Une première analyse menée en début d'étude sur 4 719 sujets de la cohorte (2 519 hommes et 2 200 femmes), montrait que l'apport alimentaire était satisfaisant et les valeurs du rétinol circulant normales. D'après cette analyse, les sujets avaient un statut correct en vitamine A, cependant ce résultat doit être nuancé car, au niveau individuel, le rétinol circulant n'est pas un indicateur sensible du statut [95].

**TABLEAU 10 : Apport en vitamine A d'une sous-population de la cohorte SUVIMAX [95].**

Sexe	Effectif	Composé	Médiane	5 <sup>e</sup> percentile	95 <sup>e</sup> percentile
<b>Hommes</b>	2 519	Rétinol, µg/j	562	214	2 550
		β-carotène µg /j	2 914	761	8 887
		Vitamine A totale ER/j	1 180	481	3 306
		% β-carotène	43,7	12,3	79,1
<b>Femmes</b>	2 200	Rétinol, µg/j	411	172	2 086
		β-carotène µg/j	2 885	735	8 410
		Vitamine A totale ER/j	997	400	2 799
		% β-carotène	51,7	16,2	81

### Apports en vitamine E [96]

Le pourcentage de sujets présentant des apports inférieurs à 2 /3 des ANC a fortement augmenté sur les quatre périodes de l'étude, il est passé de 8,2% à 24,1% chez les hommes et de 16,0% à 41,1% chez les femmes (p<0,001).

Selon une analyse menée en 1996 sur 535 sujet de la cohorte (272 hommes et 263 femmes) les apports médians variaient de 9,2 à 11 mg/jour selon le sexe et 5% des sujets consommaient très peu de vitamine E.

**TABLEAU 11 : Apport en vitamine E (mg/j) d'une sous population de la cohorte SUVIMAX [95].**

Sexe	n	Médiane	5 <sup>ème</sup> percentile	95 <sup>ème</sup> percentile
Hommes	272	11	5,03	19,52
Femmes	263	9,2	4,1	16,57

Malgré cela, aucun taux de vitamine E circulante inférieur au seuil biologique de carence (10 à 14  $\mu\text{mol/L}$ ) n'a été trouvé ; la médiane s'établissant autour de 31  $\mu\text{mol/L}$  (13,8 mg/L) et le 5<sup>ème</sup> percentile à 22  $\mu\text{mol/L}$  (9,5 mg/L).

### Apports en vitamine C

#### - Evaluation des ANC [97]

Les données recueillies grâce à l'étude SU.VI.MAX. ont permis de redéfinir l'apport conseillé en vitamine C chez l'adulte sain.

Au sein de la cohorte SU.VI.MAX. ont été sélectionnés les sujets présentant une concentration plasmatique optimale en vitamine C, soit 10 mg/l pour les hommes et 11,2 mg/L pour les femmes, en tenant compte d'une erreur analytique de 5%.

La courbe reliant les apports alimentaires aux concentrations plasmatiques n'étant pas gaussienne, une courbe de type normale a pu être obtenue en utilisant la racine carrée de l'apport en vitamine C.

La moyenne des apports était égale à 85,4 mg chez les hommes et 85,9 mg chez les femmes. L'écart type, très élevé (60% de la valeur moyenne), n'étant pas réaliste, un coefficient de variation de 15% a été préféré pour rendre compte de la variabilité individuelle. L'ANC en vitamine C est donc égal à 110 mg pour l'homme et la femme de moins de 75 ans.

Dans le cas particulier du fumeur, un apport supplémentaire en vitamine C paraissait nécessaire pour compenser le stress oxydant accru par l'inhalation de composés réactifs présents dans la fumée. Le faible nombre de fumeurs au sein de l'étude SU.VI.MAX. n'a pas permis de déduire les ANC spécifiques par la même approche que précédemment.

Au sein de la population princeps, a été sélectionné un sous groupe de non fumeurs (ou fumant moins de dix cigarettes par jour) dont la répartition des apports alimentaires s'ajustait aux mieux à celle du groupe des fumeurs de plus de dix cigarettes.

Les taux plasmatiques de vitamine C des deux sous groupes ont été comparés.

**TABLEAU 12 : Taux plasmatique de vitamine C chez les hommes et les femmes fumeurs ou non fumeurs [97].**

	Hommes fumeurs n=111	Hommes non fumeurs n=101	Femmes fumeuses n=129	Femmes non fumeuses n=183
<b>Apports en vitamines C, mg/j</b>				
Moyenne ± écart type	64,6 ±20	65,1 ±19	59,3 ± 21,9	59,3 ± 20
<b>Taux plasmatique, mg/L</b>				
Médiane	6,84	8,28	10,24	9,67
Moyenne ± écart type	8,50 ±9,80	7,98 ±3,45*	9,89 ±4,12	9,71 ±4,09

\*p<0,005

Les taux plasmatiques mesurés, étaient significativement différents chez les hommes fumeurs par rapport au non fumeurs. Les hommes fumant plus de dix cigarettes par jour étaient deux fois plus nombreux que les non fumeurs à présenter une déficience en vitamine C.

- **Apports et statut en vitamine C**

Environ 1/3 des sujets présentait des apports inférieurs à 2/3 des ANC en 2001-2002 comme en 1995-1996 [97].

Près de 60% des sujets présentaient une concentration plasmatique en vitamine C inférieure à la valeur biologique optimale (60  $\mu\text{mol/L}$  ; = a peu près 10mg/L) [94].

### 3.6.5.1 Cancers et mortalité au terme de l'étude

- **Statuts initiaux en vitamines et minéraux [89] [98] [99]**

Chez les hommes du groupe placebo les taux sanguins en  $\beta$ -carotène à l'inclusion étaient associés avec le risque de maladies cardiovasculaires et de cancers. Plus le taux initial était bas, plus le risque de développer ces pathologies était grand (RR de cancers dans le quintile supérieur = 0,55 ; IC95%=0,30-0,99).

Ces effets n'ont pas été observés chez les femmes du groupe placebo dont les taux sanguins initiaux en  $\beta$ -carotène étaient plus élevée (RR de cancers dans le quintile supérieur=0,98 ; IC95%=0,54-1,08)

Au cours de cette analyse, aucune relation entre statut nutritionnel initial et maladies cardiovasculaires ou cancers n'a été observée [98].

D'après une seconde analyse, le risque de cancers était également plus élevé chez les hommes dont les taux plasmatiques de vitamine C étaient plus faibles à l'inclusion [98].

- **Cancers**

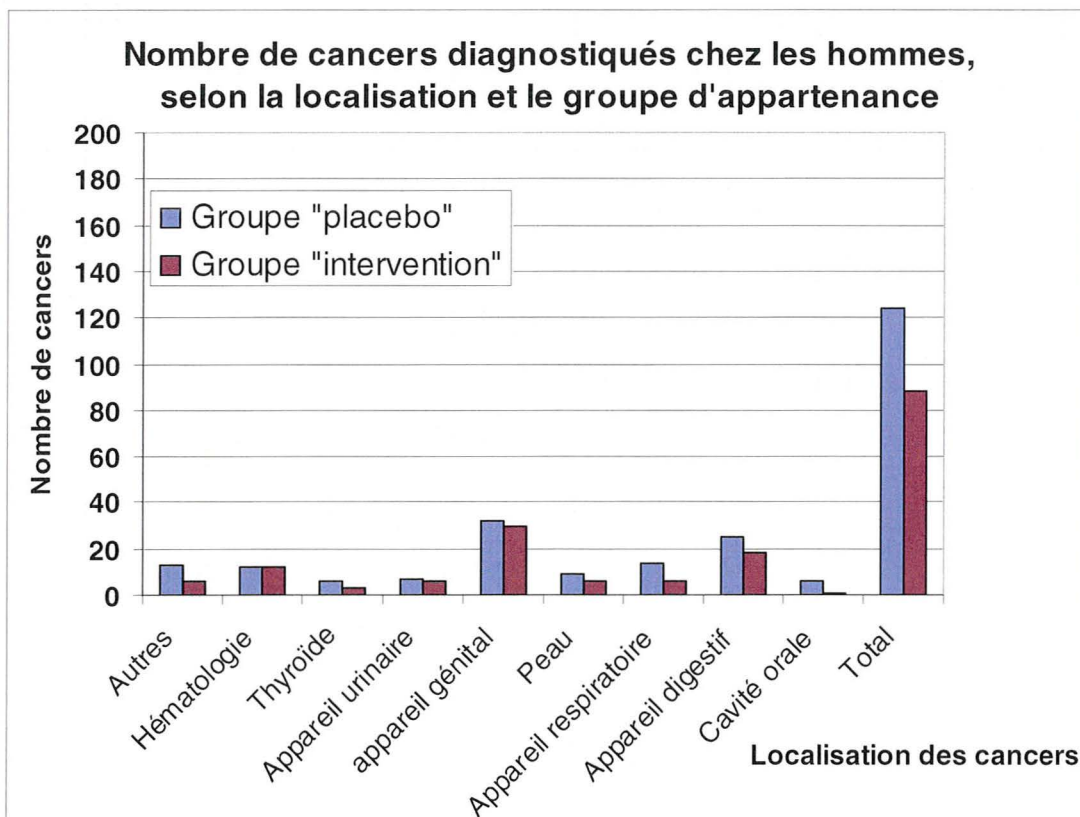
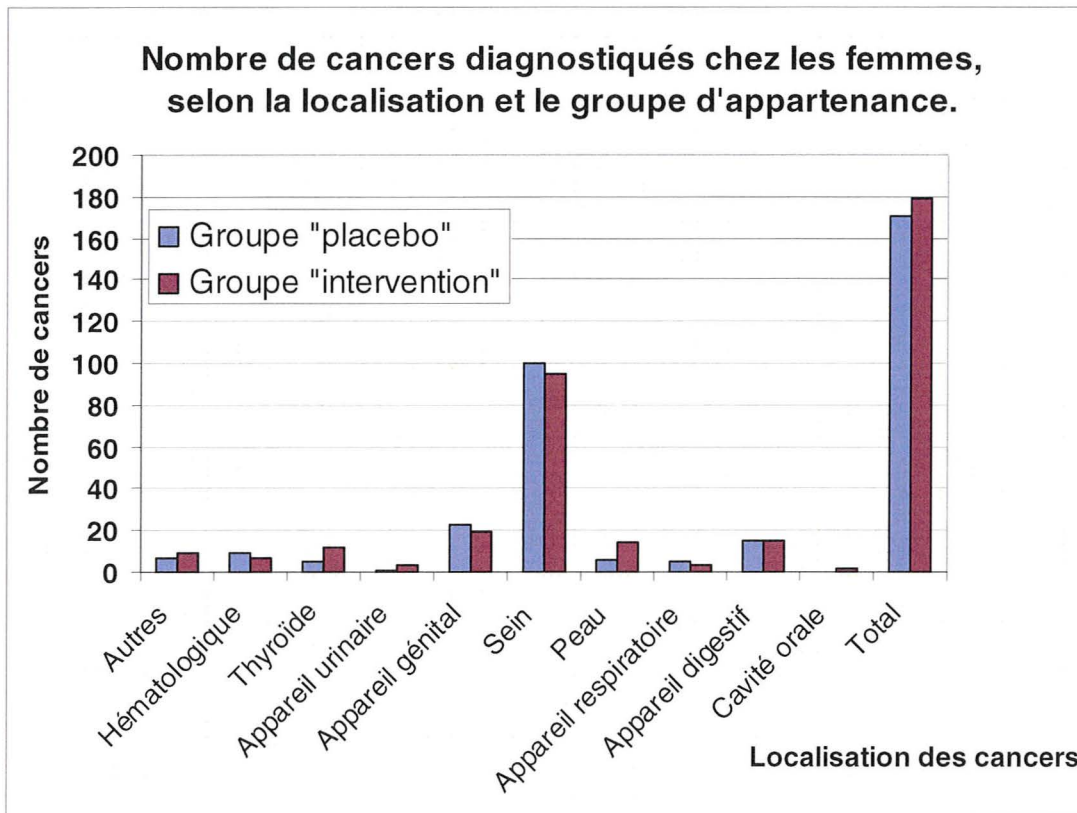
562 cancers ont été diagnostiqués, dont 504 invasifs et 58 non invasifs. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes avec 267 cas dans le groupe « intervention » et 295 cas dans le groupe « placebo ».

Cependant, l'analyse stratifiée par sexe a mis en évidence un effet protecteur de la supplémentation chez les hommes : 124 hommes du groupe placebo ont développé un cancer contre 88 du groupe « intervention » [89] [98].

Concernant le cancer de la prostate, l'effet était différent selon le taux de PSA (antigène prostatique spécifique) à l'inclusion. Chez les hommes dont le taux initial était normal (<3 ng/mL), les auteurs retrouvent une réduction significative du risque de cancer dans le groupe « intervention » (Odds Ratio=0,52 ; IC 95%=0,29-0,92). Par contre chez les hommes dont le taux de PSA était élevé (>3 ng/ml), la supplémentation était associée, non significativement à une augmentation du risque (Hazard ratio=1,54 ; IC95%=0,87-2,72). Ces résultats soulèvent la question d'un éventuel effet délétère des antioxydants chez les sujets ayant déjà initié un cancer [100].

Aucun effet protecteur de la supplémentation n'a été trouvé chez les femmes (171 cas dans le groupe « placebo » et 179 dans le groupe « intervention »). Un effet défavorable sur les cancers cutanés a même été observé (p=0,03) [101].

**FIGURE 10 : Nombre de cancers diagnostiqués chez les femmes et les hommes selon la localisation et le groupe d'appartenance [101].**



- **La mortalité [101]**

Au total, 174 décès (103 hommes et 71 femmes) sont survenus durant l'essai : 28 hommes et 5 femmes sont morts de maladies cardiovasculaires, 56 hommes et 47 femmes ont succombés à un cancer, 12 hommes et 12 femmes sont morts de cause violente ou d'accidents.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes avec 76 décès dans le groupe « intervention » et 98 dans le groupe « placebo ». Mais l'analyse stratifiée a révélé un effet protecteur significatif des antioxydants chez les hommes (63 décès dans le groupe « placebo » contre 40 dans le groupe « intervention ») Le risque de décès a été réduit de 37% (RR=0,63 ; IC 95%=0,42-0,93 ; p<0,02) chez les hommes du groupe « intervention ». Cet effet protecteur de la supplémentation n'a pas été trouvé chez les femmes (35 décès dans le groupe placebo et 36 dans le groupe intervention)

**TABLEAU 13 : Effet des antioxydants sur le risque de cancer et la mortalité [101].**

Variables	Groupes intervention n%	Groupe placebo n%	p	Risque Relatif IC 95%
<b>Incidence des cancers</b>	267 (4,2)	295 (4,6)	0,19	0,90 (0,76-1,06)
<b>Résultats global</b>			0,02	0,66 (0,47-0,94)
<b>Interaction sexeXgroupe</b>				
<b>Hommes</b>	88 (3,5)	124 (4,9)	0,008	0,69 (0,53-0,91)
<b>femmes</b>	179 (4,7)	171 (4,4)	0,53	1,04 (0,85-1,29)
<b>Mortalité</b>	76 (1,2)	98 (1,5)	0,09	0,77 (0,57-1,00)
<b>Résultats global</b>			0,11	0,612 (0,33-1,13)
<b>Interaction sexeX groupe</b>				
<b>Hommes</b>	40 (1,6)	63 (2,5)	0,02	0,63 (0,42-0,93)
<b>femmes</b>	36 (0,9)	35 (0,9)	0,92	1,03 (0,64-1,63)

- **Conclusion**

L'étude SU.VI.MAX. est le premier essai d'intervention randomisé en double aveugle à démontrer qu'un apport adéquat de vitamines et minéraux antioxydants peut réduire l'incidence

des cancers et la mortalité d'une population occidentale. Sur le plan cardiovasculaire aucun effet n'a été observé quelque soit le sexe.

Ces résultats ne justifient pas la prise de compléments alimentaires, l'utilisation d'une capsule ne répondant qu'à des impératifs méthodologiques. En effet, le bénéfice pouvant être obtenu à partir de ces capsules d'antioxydants est vraisemblablement moindre que celui lié à la consommation de ces mêmes nutriments au sein d'aliments tels que les fruits et les légumes (qui apportent d'autres substances à vocation protectrice comme les fibres, les vitamines du groupe B ou le polyphénols).

La dose de vitamine E (30 mg/ jour) utilisée au cours de l'étude est difficile à atteindre par l'alimentation habituelles sans augmentation des apports de graisse. Cette dose avait été choisie en raison d'hypothèses sur un lien entre la vitamine E et les cardiopathies ischémiques. Ces hypothèses ayant été réfutées, il faut s'en tenir à un apport en vitamine E compatible avec l'alimentation, de l'ordre de 15 mg/ jour.

Les résultats de l'essai doivent être nuancés car les antioxydants, même utilisés à doses nutritionnels présenteraient des effets différents selon le statut initial en antioxydants des sujets (optimal ou non) et l'état de santé (sain ou sujets à risques), et pourraient causer d'éventuels effet délétères chez les sujets à haut risque ou présentant un cancer infraclinique.

Au delà de l'essai randomisé, l'étude SU.VI.MAX. , compte tenu de son ampleur, a permis le recueil de données cliniques biologiques épidémiologique économiques alimentaires comportementales... Cette banque de données a notamment servi à décrire l'état de santé et la situation nutritionnelle des français.



La surveillance de la cohorte est prolongée afin de permettre l'enregistrement de nouveaux évènements morbides et d'accumuler de nouvelles données sur le statut nutritionnel des sujets (avec notamment la mesure de différents caroténoïdes et de polyphénols).

Une étude épidémiologique d'observation intitulée SU.VI.MAX. 2 portant sur 7000 sujets âgés de 55 à 70 ans issus de la cohorte SU.VI.MAX. doit étudier les relations entre le comportement alimentaires et le vieillissement (maladie chronique, déclin de performances cérébrales).

### **3.7 NUTRITIONAL PREVENTION OF CANCER TRIAL [102]**

En 1991, 1 312 sujets ayant des antécédents de mélanome ont participé à l'étude Nutritional Prevention Cancer (N.P.C.). Le but initial de cette étude était de prévenir le risque de récurrence de mélanome. Les sujets ont été répartis en deux groupes : un groupe placebo et un groupe recevant une gélule par jour contenant 200 µg de sélénium. Les sujets ont été suivis pendant 6,4 ans en moyenne. Les résultats de l'étude ont montré une réduction du risque des cancers toutes causes confondues, avec une protection de l'ordre de 37% pour le groupe supplémenté.

Le sélénium semble surtout être le plus intéressant et le plus pertinent concernant le risque de cancer de la prostate. Ainsi, l'étude NPC a montré une protection de 63% uniquement pour les hommes dont la PSA était inférieur à 10 ng par millilitre et avec un taux de sélénium de base relativement faible (1,35 µmol/l). Le groupe supplémenté a été partagé en trois sous-groupes égaux au vu de leur valeur sanguine en sélénium (<1,35 µmol/l ; entre 1,35 µmol/l et 1,58 µmol/l et >1,58 µmol/l). Le tiers inférieur a tiré le plus grand bénéfice de la supplémentation en sélénium. Le groupe appartenant au tiers supérieur ne semble avoir tiré aucun bénéfice de la supplémentation.



Les résultats de cette étude ont donc montré que le sélénium est un facteur protecteur probable du cancer de la prostate.

En 2008, l'étude SELECT a voulu confirmer ces résultats.

### **3.8 Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)**

Afin de déterminer l'effet protecteur du sélénium et de la vitamine E vis-à-vis du cancer de la prostate, une grande étude d'intervention, l'étude SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), a été menée récemment. SELECT est financée par le National Cancer Institute et coordonné par le Sud-ouest Oncology Group [103].

Les résultats préliminaires de l'étude ne sont malheureusement pas positifs.

#### **3.8.1 Contexte [104]**

Les études secondaires randomisées et épidémiologiques et les données précliniques ont montré un effet préventif potentiel du sélénium et de la vitamine E du cancer de la prostate.

#### **3.8.2 L'objectif [103]**

L'objectif est de déterminer si une supplémentation en sélénium, en vitamine E, ou les deux combinés, pourrait prévenir le cancer de la prostate sans toxicité chez les hommes en bonne santé.

#### **3.8.3 Méthode [104]**

SELECT est une étude randomisée, en double aveugle (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial [SELECT]) de 35 533 hommes. Les groupes ethniques sont très variés. Plus de 400 sites d'études, aux Etats-Unis, à Puerto Rico et au Canada participent à SELECT.

Les participants sont répartis au hasard dans un des quatre groupes (sélénium, vitamine E, sélénium+vitamine E ou un groupe placebo) entre le 22 août 2001, et le 24 Juin 2004.

**Les critères d'inclusions sont les suivant :**

- Les sujets doivent être âgés d'au moins 50 ans pour les noirs américains ou d'au moins 55 ans pour tous les autres hommes.
- Le taux d'Antigène Prostatique Spécifique (PSA) doit être inférieur à 4 ng/ml.
- Pas de suspicion de cancer de la prostate après examen clinique (toucher rectal).

### **3.8.4 Dosages [104]**

Les doses orales de sélénium sont de 200 µg/j de L-sélénométhionine ; celles de vitamine E sont de 400 UI / j d'α-tocophérol.

Le suivi durera entre sept et douze ans.

### **3.8.5 Résultats [104] [105] [106]**

Les résultats principaux concernent le cancer de la prostate. Des résultats secondaires sont attendus, notamment pour le cancer du poumon et du côlon.

Le 23 Octobre, 2008, la médiane globale de suivi était de 5,46 ans (avec des extrêmes de 4,17 et 7,33 ans).

Un risque accru non significatif de cancer de la prostate a été noté dans le groupe supplémenté en vitamine E ( $P = 0.06$ ) et de diabète de type II dans le groupe supplémenté en sélénium (Risque Relatif 1,07, 99% CI, 0.94-1.22,  $p = 0.16$ ). Ces augmentations des risques ne sont pas retrouvées dans le groupe supplémenté avec une combinaison de vitamine E et de Sélénium.

### **3.8.6 Conclusion : [105] [106]**

Les suppléments en sélénium et en vitamine E, seuls ou en combinaison avec les doses et les formulations utilisées dans l'étude, ne préviennent pas le cancer de la prostate au sein d'une population d'homme relativement en bonne santé.

SELECT n'est pas terminée. Il y a de précieuses informations à gagner grâce au suivi de l'étude. Les données à ce jour suggèrent, mais ne prouvent pas, que la vitamine E seule puisse légèrement augmenter le risque d'avoir un cancer de la prostate, et que le sélénium puisse augmenter le risque de diabète type II. Ces résultats ne sont pas significatifs. C'est pour cela que les chercheurs comptent en apprendre d'avantage en continuant le suivi des participants.

## **4 DISCUSSION GENERALE**

### **4.1 DISCUSSION SUR LES EFFETS DES FRUITS ET DES LEGUMES SUR LE RISQUE DE CANCER**

#### **4.1.1 Résultats des études de cohortes et études cas-témoins**

Les résultats pris en compte proviennent des études cas-témoins et des études de cohortes citées dans les paragraphes précédents.

Les études cas-témoins montrent une relation inverse plus forte entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer que les études de cohorte. Cette différence peut être expliquée par le biais de sélection des études cas-témoins. Ce biais est lié aux critères d'inclusion des individus dans l'étude et se produisent lorsque les sujets inclus dans l'étude ne constituent pas un groupe représentatif de la population cible. De plus, dans les études de cohorte, la mesure des apports alimentaires est souvent difficile et imprécise et les apports alimentaires au sein de chaque cohorte sont très variés.

#### **4.1.2 Résultats des trente dernières années selon les différentes périodes**

Les résultats des études menées sur la relation entre la consommation de fruits et de légumes et le risque de cancer ont évolué durant les trente dernières années. En effet les résultats bénéfiques par site de cancer semblent moins nombreux et moins significatifs au fil des années.

Entre 1993 et 2001, les effets bénéfiques rapportés dans les années 1980 s'estompent notamment sur le cancer du sein, de l'ovaire, et de la prostate. L'effet bénéfique de la consommation de légumes n'est plus significatif pour le cancer du larynx, le cancer oro-pharyngé et le cancer de la vessie.

En 2003, l'étude EPIC apporte la preuve que la consommation de fruits et de légumes n'a plus d'effet sur le risque de cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate, du pancréas, de l'estomac et

de l'œsophage. Concernant le cancer du poumon, chez les non-fumeurs, le bénéfice est significatif seulement pour les fruits, alors que, chez les fumeurs, le bénéfice est significatif avec les fruits et les légumes. Pour le cancer oropharyngé, les fruits apportent un bénéfice significatif, alors qu'avec les légumes il n'est pas significatif.

Jusqu'à maintenant les études ne proposent pas d'hypothèse quant à la cause de la diminution des effets protecteurs. Toutefois nous pouvons émettre des hypothèses : les modifications des habitudes alimentaires ou des nouvelles techniques agricoles pourraient être en cause :

### **Les fruits sont récoltés avant maturité**

La densité nutritionnelle est donc moins forte.

### **La conservation au réfrigérateur**

La conservation au réfrigérateur des légumes entraîne une diminution de la teneur en minéraux et vitamines

### **L'utilisation abusive de pesticide dans l'agriculture**

L'utilisation abusive de pesticide dans l'agriculture pourrait diminuer l'effet bénéfique des fruits et légumes dans la prévention des cancers.

Alors que la loi Grenelle s'apprête à être votée et que les eurodéputés auront à se prononcer prochainement sur les nouvelles législations en matière de pesticides, le Mouvement pour les Droits et le Respect des Générations Futures (MDRGF) présente les nouveaux chiffres de contamination par les résidus de pesticides des aliments vendus dans l'Union européenne. Résultat : il y a toujours plus de végétaux pollués par des pesticides dangereux.

49,5% des fruits et légumes européens contiennent des pesticides. C'est le plus haut niveau de contamination jamais enregistré dans l'Union européenne.

Une situation à l'échelle européenne à laquelle n'échappe pas la France. Avec 44% des échantillons contaminés, l'Hexagone fait office de mauvais élève (en 2<sup>ème</sup> position derrière les Pays-Bas où l'on trouve les fruits et les légumes les plus contaminés d'Europe). En France 6% des fruits et légumes contaminés dépassent les limites en résidus [2].

Les produits phytosanitaires sont des biocides destinés à tuer ou à stopper le développement des ravageurs. Ils agissent sur les organismes cibles grâce à des mécanismes d'action divers et nombreux : inhibition d'enzymes impliquées dans la neurotransmission ou la signalisation hormonale, blocage de voies métaboliques, inhibition de la synthèse des protéines et des acides nucléiques, interférence dans le processus photosynthétique, etc. De ce fait, ils pourraient avoir des effets sur les organismes non-cibles (l'homme) relevant du même mécanisme d'action ou présenter d'autres effets qualifiés de secondaires et ne relevant pas de ce mode d'action.

Dans les années 1990 des études épidémiologiques, souvent contradictoires, ont fait le lien entre pesticides et certains types de cancers. Cependant ces relations sont remises en causes aujourd'hui car les données chez les humains sont limitées par le faible nombre d'études évaluant la toxicité des pesticides [107].

Une autre étude [108] a montré qu'une agriculture biologique préserverait les antioxydants naturellement présents dans les fruits et les légumes contrairement à une agriculture dite « conventionnelle » utilisant des pesticides, des nitrites et des nitrates. Ces études concluent que le bénéfice essentiel d'une agriculture biologique reposerait sur une plus grande densité nutritionnelle en micronutriments. Toutefois cette hypothèse est contestée dans le rapport de l'AFSSA en 2003 [109].

L'agriculture biologique devrait donc attirer l'attention des nutritionnistes. Les produits phytosanitaires ne sont pas dénués de danger, il faut donc les maîtriser au mieux à l'aide de tous les moyens qu'offre aujourd'hui la science. Le problème avec ces produits, au travers de la consommation alimentaire, est qu'il s'agit d'une exposition longtemps répétée à des doses faibles voire très faibles et dans ces conditions les outils expérimentaux peuvent présenter des limites. Il faudrait pouvoir disposer de données épidémiologiques extrêmement sérieuses pour voir s'il existe un lien entre les cancers et l'exposition alimentaire à ces produits. Les études existant actuellement sont trop parcellaires et concernent des cohortes trop réduites pour permettre de conclure de façon pertinente [110] [111] [112].

L'évolution de la réglementation européenne va dans le sens d'un renforcement de la sécurité du consommateur en mettant en place de nouvelles contraintes auxquelles devront se soumettre les plans de surveillance des denrées mis en place (DGAL, DGCCRF, SPV) ainsi que les plans de contrôle (DGCCRF) [113].

**La situation alimentaire actuelle est caractérisée par une offre très importante en produits transformés** (raffinage, conservateurs, traitement thermique,...)

La consommation de plat cuisiné, vendu en moyenne et grande surface ne cesse d'augmenter. Il paraît difficile de tenir compte des recommandations nutritionnelles quand on ne consomme que ce type de produits puisque l'on ne maîtrise ni leurs modes de préparation, ni leur composition. De plus, une utilisation assez systématique d'ingrédients purifiés (privés de micronutriments) a conduit à multiplier les sources de "calories vides".

Des études complémentaires devraient être menées afin de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses.



On peut se demander si l'utilisation de compléments alimentaires peut remplacer le manque d'apport en antioxydants par l'alimentation actuelle dans la prévention des cancers.

#### **4.2 DISCUSSION SUR LES EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS SUR LE RISQUE DE CANCER**

Des études ont montré qu'une supplémentation en antioxydants pouvait diminuer le risque de cancer :

- L'étude Linxian indique qu'une association de  $\beta$ -carotène, de vitamine E et de sélénium diminuerait la mortalité due aux cancers tous sites confondus.
- Le cocktail d'antioxydants de l'étude SU.VI.MAX. ( $\beta$ -carotène, vitamine E, vitamine C, zinc et sélénium) a un effet protecteur global seulement pour les hommes. Chez les hommes ayant un taux de PSA initial normal ( $<3$  ng/mL) les auteurs trouvent une réduction significative du risque de cancer de la prostate dans le groupe d'intervention.
- Ces résultats sont confirmés dans l'étude NPC qui montre qu'une supplémentation en sélénium semble être intéressante, concernant le risque de la prostate, chez les hommes ayant un taux de P.S.A. et un taux de sélénium de base relativement faible.

D'autres études montrent que certains compléments alimentaires antioxydants n'ont aucun effet bénéfique ou peuvent même être toxiques s'ils sont utilisés dans certaines conditions (physiopathologie, dosages, associations, ...) alors qu'apportés par l'alimentation les antioxydants n'augmentent jamais le risque de cancer.

- La Physician's Health Study ne trouve aucun effet d'une supplémentation à long terme de doses relativement fortes de  $\beta$ -carotène (50 mg un jour sur deux).
- Dans l'étude SU.VI.MAX. aucun effet protecteur n'a été trouvé chez la femme.

- Il est important de prendre en compte la toxicité des antioxydants mise en évidence dans les études. Dans les études CARET et ATBC, une supplémentation en  $\beta$ -carotène chez le fumeur augmente l'incidence du cancer du poumon. Ces résultats sont confirmés dans une méta-analyse [114]. Dans l'étude SU.VI.MAX., un effet défavorable sur les cancers cutanés chez les femmes a été observé. Dans cette même étude, il est intéressant aussi de noter que, chez les hommes ayant un taux de PSA élevé, une supplémentation en antioxydants est associée à un risque significatif de cancer de la prostate. Un risque accru non significatif de cancer de la prostate a également été noté dans le groupe supplémenté en vitamine E dans l'étude SELECT, alors qu'une méta-analyse [114] ne trouve aucun effet à une supplémentation en vitamine E.

Les apparentes contradictions entre ces essais peuvent être expliquées par les populations d'études qui ne sont pas comparables, les différentes doses utilisées pour la supplémentation (niveau nutritionnel ou doses plus fortes de type pharmacologique), le nombre de nutriments antioxydants ou le type d'administration (antioxydants seuls ou dans le cadre d'une association équilibrée). Il est aussi intéressant de noter que les résultats des méta-analyses sont souvent soumis à des biais de sélection et de publication plus ou moins importants.

Les résultats des études d'intervention nous dirigent vers deux principales recommandations. La première, qui implique qu'aucune étude scientifique n'apporte la preuve d'un effet préventif anti-cancer par supplément contenant un cocktail varié de vitamines et de minéraux (que l'on trouve dans les fruits et les légumes). La seule recommandation solide est de manger des fruits et des légumes fréquemment. La seconde implique qu'il faut plus de recherche sur les liens biologiques entre les légumes et les fruits et le processus de cancérisation, en particulier avec des études randomisées et des études d'observation épidémiologiques.

En outre, il serait intéressant d'évaluer l'effet anticarcinogène des polyphénols dans une grande étude d'intervention, car aucune étude n'a encore été effectuée à ce sujet [115].

D'après les résultats de toutes ces études les compléments ne seraient vraiment utiles que quand il y a une augmentation du besoin. De plus, les doses autorisées d'antioxydants dans les compléments alimentaires sont souvent bien inférieures aux doses d'essai des études, mais compte tenu de la possible toxicité des compléments alimentaires il est préférable d'utiliser les compléments à doses nutritionnelles et sans excès.

**THESE SOUTENUE PAR** : Cécile DAGALLIER

**TITRE** : NUTRITION ET CANCER : LE POINT EN 2009.

## **CONCLUSION**

Depuis les années 1980, de nombreuses études ont été effectuées afin d'évaluer le rôle de l'alimentation dans la prévention des cancers. Les antioxydants contenus dans les fruits et légumes (vitamine C, vitamine E, caroténoïdes, zinc, sélénium et polyphénols) seraient responsables en majeure partie de cet effet.

Les premières études ont mis en évidence une forte diminution du risque de cancer chez les personnes consommant plus de cinq portions de fruits et légumes par jour.

Vingt ans plus tard, les nouvelles études ont montré une protection moindre avec les légumes et encore moins importante avec les fruits. Les nouvelles techniques agricoles (utilisation abusive de pesticides, cueillette des fruits avant maturité, ...) et l'alimentation actuelle (produits transformés, plats cuisinés, ...) pourraient-elles en être les causes ?

Dans ce contexte, l'utilisation de compléments alimentaires antioxydants pouvant pallier ces déficiences a suscité de nombreux espoirs dans la prévention des pathologies oxydatives. Toutefois les études d'intervention ont apporté des résultats mitigés. En effet, les compléments alimentaires à dose nutritionnelle sont bénéfiques à long terme s'ils sont utilisés par des personnes déficitaires en antioxydants. En revanche, l'utilisation des antioxydants apportés par les compléments alimentaires peut être toxique en raison des doses administrées et aussi chez certains groupes à risque de pathologie oxydatives comme : les fumeurs (bien que

déficients en antioxydants) et les sujets présentant des marqueurs de cancérogénèses (PSA élevés). Les antioxydants ne sont pas toxiques s'ils sont apportés par l'alimentation.

Ces études semblent introduire un doute sur la théorie oxydative initialement proposée et le mécanisme par lequel les antioxydants pourraient prévenir les pathologies comme le cancer. Néanmoins, il est nécessaire de poursuivre les études pour confirmer ces résultats.

En effet, d'autres antioxydants reconnus plus récemment, comme les polyphénols, pourraient contribuer au rôle protecteur des fruits et légumes ; or aucune des études d'intervention publiées n'a inclus ce biofacteur dans un complément alimentaire.

Le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion. Ils sont distribués en pharmacie ou en grande surface. Ces compléments pouvant être toxiques dans certains cas (dosages, physiopathologie, ...), ils doivent être conseillés et délivrés avec prudence.

Le pharmacien doit être particulièrement vigilant vis-à-vis des compléments alimentaires qu'il conseille à l'officine. Il doit être capable de fournir un avis sur la composition du produit, de juger les allégations et de donner les précautions à prendre sur leur utilisation. Le complément ne se conçoit que de manière individuelle après une évaluation personnalisée des besoins et d'éventuelles carences ou subcarences. Il doit être délivré avec un conseil alimentaire associé.

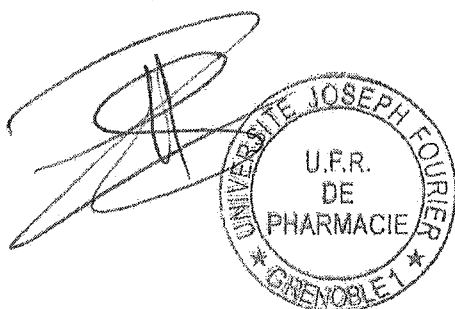
Pour toutes ces raisons, les recommandations alimentaires restent aujourd'hui la première mesure de prévention nutritionnelle contre le risque de cancer. Il est donc primordial de rappeler à chaque patient demandeur de compléments alimentaires les recommandations du

Ministère de la Santé et des Solidarités : manger au moins cinq portions (de 80 à 100 g chacune) de fruits et de légumes par jour ; car à une consommation de 400g par jour est associée une diminution de 40% du risque de survenue de certains cancers.

Une alimentation équilibrée doit bien entendu être associée à une activité physique régulière et à l'arrêt du tabac, et doit être préférée à une utilisation de compléments alimentaires non éducative.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/15/09



**Le Doyen**

**Professeur Renée GRILLOT**

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long vertical stroke.

**Le président de la thèse**

**Isabelle HININGER-FAVIER**

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Alimentation, Nutrition et cancer ; Vérités, hypothèses et idées fausses. Programme National nutrition Santé ; Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées ; Conservatoire National des arts et Métiers, Institut de Veille Sanitaire, 2003.
- [2] L'EXPRESS web site : [http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/trop-de-pesticides-dans-les-fruits-et-legumes-europeens\\_599725.html](http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/trop-de-pesticides-dans-les-fruits-et-legumes-europeens_599725.html) (Mars 2009).
- [3] Aliment, Nutrition et Prévention des cancers, une perspective Mondiale, application au contexte Français. *World Cancer Research Fund International, NACRe ; 2002.*
- [4] Institut de Cancérologie Gustave ROUSSY, web site : [http://www.igr.fr/index.php?p\\_id=8](http://www.igr.fr/index.php?p_id=8) (Septembre 2008).
- [5] Cahier de Nutrition et Diététique n°36, Alimentation et Cancer ; hors série, I, 2001.
- [6] BYERS Y., GUERRERO N.; Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention; *The American journal of clinical nutrition*, 1995, vol.62, p.1385S-1392S.
- [7] HUNTER DJ., MANSON JE., COLTDITZ GA., et al. ; A prospective study of the intake of vitamin C, E and A and risk of breast cancer; *The New England journal of medicine*; 1993, vol.329, p.234-240.
- [8] HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C.; Free Radicals and other reactive species in disease, *Encyclopedia of Life Sciences*, 1999.
- [9] DELATTRE J., THEROND P., BONNEFONT-ROUSSELOT D. Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. In : Radicaux libres et stress oxydants. *Aspects biologiques et pathologiques*, 2005, chap. 10, 281-309.
- [10] ROHAN TE., HOWE GR., FRIENDENREICH CM. *et al.*; Dietary fiber, vitamin A, C and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer causes and control*, 1993, vol.4, p29-37.

- [11] HERCBERG S., GALAN P., PREZIOSI P. *et al.* Background and rationale behind the SU.VI.MAX. study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. *International journal for vitamin and nutrition research*, 1998, vol.68, n°1, p.3-20.
- [12] DIPLOCK AT. Trace elements in human health with special reference to selenium; *The American journal of clinical nutrition*; 1987, 45, p.1313-1322.
- [13] Cahiers de Formation Biologie médicale 2007 ; N° 38. Les vitamines, *BIOFORMA* ; Formation continue des biologistes, n°38.
- [14] LANDES N., BIRNINGER M., BRIGELIUS-FLOHE R., Homologous metabolic and gene activating routes for vitamins E and K, Department of Vitamins and Atherosclerosis, *German Institute of Human Nutrition, University of Potsdam, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Bergholz-Rehbruecke D-14558, Germany.*
- [15] VASSON M.P., GOUDABLE J., HININGER-FAVIER I. ; Conseils en compléments alimentaires ; *Pro-Officina* ;2007.
- [16] LE GRUSSE J., WATIER B., Vitamine E. In : *Les vitamines : données biochimiques, nutritionnelles et cliniques.* Neuilly-sur-Seine : Centre d'Etude et d'Information sur les Vitamines, Produits Roche, 1993, p.81-100.
- [17] LE GRUSSE J., WATIER B., Vitamine C. In : *Les vitamines : données biochimiques, nutritionnelles et cliniques.* Neuilly-Sur-Seine : Centre d'Etude et d'Information sur les Vitamines, Produits Roche, 1993, p.273-293.
- [18] FRAGA C.G. et al ; Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 1991 Dec 15;88(24):11003-6
- [19] FREI B., On the role of Vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction, *Proc Soc Exp Biol Med.*, 1999 Dec;222(3):196-204.
- [20] BENDICH A., COHEN M.; Ascorbic acid safety: analysis of factors affecting iron absorption, *Toxicol Lett.*, 1990 APR;51(2):189-201.
- [21] DAWSON W., MAUDSLEY D.V., WEST G.B. ; Histamine formation in guinea-pigs, *J Physiol*, 1965 Dec ;181(4) :801-9.



- [22] LEE K.W., LEE H.J., SURH Y.J, LEE C.Y.; Vitamin c and cancer chemoprevention: reppraisal, *Am J Clin Nutr*, 2003 Dec;78(6):1074-8.
- [23] LE GRUSSE J., WATIER B. Vitamine A. In : *Les vitamines : données biochimiques nutritionnelles et cliniques*. Neuilly-sur-Seine : Centre d'Etude et d'Information sur les Vitamines, Produits Roche, 1993, p.33-55
- [24] GANN P.H., MA j., GIOVANNUCCI E.; et al. ; Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels :results of a prospective analysis, *Cancer Res*, 1999 Mar 15;59(6):1225-30.
- [25] GIOVANNUCCI et al. ; A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk, *J Natl Cancer Inst*. 2002 Mar 6;94(5):391-8.
- [26] HERBERG S. PREZIOSI P. BRIANCON S. *et al.*; A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidants vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX. study-design, methods, and participant characteristics. *Controlled clinical trials*, 1998, vol.19, n°4, p.336-351.
- [27] ALBANES D., HEINONEN O.P., HUTTUNEN J.K. et al., Effects of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on cancer incidence in the  $\alpha$ -Tocopherol  $\beta$ -Carotene Cancer Prevention Study, *Am J Clin Nutr*, 1995 Dec ;62(6 Suppl) :1427S-140S.
- [28] SMIGEL K. et al.,  $\beta$ -carotene fails to prevent cancer in two major studies ; CARET intervention stopped, *J Natl Cancer inst*; 1996 Feb 21;88(3-4):145.
- [29] RICHER S., STILES W., STATKUTE L., et al.; Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein antioxidant Supplementation Trial); *Optometry*, 2004; 75(4):216-30.
- [30] ARNAUD J. Minéraux et oligoéléments : Zinc. In : MARTIN A. (dir.) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Tec et Doc, 2001, p.155-158.

- [31] DUCROS V. Minéraux et oligoéléments : sélénium. In : MARTIN A. (dir.) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Tec et Doc, 2001, p.165-168.
- [32] Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD) web site : <http://www.cirad.fr/fr/actualite/communiquer.php?id=669> (Décembre 2008).
- [33] AMSTRONG B., DOLL R.; environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices; *Int J Cancer*, 1975 Apr 15;15(4):617-31.
- [34] BLOCK G., PATTERSON B., SUBAR A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and cancer*, 1992, vol.18, n°1, p.1-29.
- [35] KATO I., AKHEMDKHANOV A., KOENIG, et al.; Prospective study of diet and female colorectal cancer : the New-York University Women's Health Study. *Nutr cancer* 1997 ; 28-81.
- [36] VOORRIPS L.E., GOLDBOHN R.A., VAN POPPEL G., et al.; Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in prospective cohort study: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol* 2000, 152 : 108-92.
- [37] SCHANNON J., WHITE E., SHATUCK A.L., et al.; Relationship of food groups and water intakes to colon cancer risk. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev* 1996 ; 495-502.
- [38] BOUTRON RUAULT M.C., SENESSE P., FAIVRE J., et al.; Foods as risk factors for colorectal cancer: a case –control study in Burgundy (France). *Eur J Cancer Prev* 1999 ; 229-35.
- [39] LANZA E., SCATZKIN A., DASTON C. et al.; Implementation of a 4-years, high-fiber, high-fruit- and-vegetable, low-fat dietary intervention: results of dietary changes in the Polyp Prevention Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:387-401.
- [40] FRANCESCHI S., PARPINEL S., LA VECCHIA C., et al.; Role of different types of vegetables and fruits in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology* 1998 ;9 ;338-41.

- [41] RONCA A., DE STEFANI E., BOFFETTA P., et al.; Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999 ;35 :111-9.
- [42] MICHAUD D.S., SPIEGELMAN D., CLINTON S.K., et al.; Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000 ; 152 : 1145-53.
- [43] NAGANO J., KONO S., PRESTON D.L., et al.; Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption : a prospective study of anatomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 2000 ;86 :132-8.
- [44] KO Y.C., LEE C.H., CHEN M.j., et al.; Risk factors for primary lung cancer among non-smoking women in Taiwan. *Int J epidemiol* 1997; 26:24-31.
- [45] RACHTAN J., SOKOLOWSKI A.; Risk factors for lung cancer among woman in Poland. *Lung Cancer* 1997 ; 18 :137-45.
- [46] PILLO P.C., HURSTING S.D., DUPHORNE C.M., et al.; Case-control assessment of diet and lung cancer risk in African Americans and Mexican Americans. *Nutr Cancer* 1997 ; 29 :169-73.
- [47] JANSEN M.C., BUENO-DE-MESQUITA H.B., RASANEN L., et al.; Cohort analysis of fruit and vegetable consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J cancer* 2001;92:913-8.
- [48] VOORIPS I.E., GOLDBOHM R.A., VERHOEVEN D.T., et al.;Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000 ;11 :101-15.
- [49] FESKANICH D., ZIEGLER R.G., MICHAUD D.S., et al ; Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl cancer Inst* 2000,952 :1812-23.
- [50] RIBOLI E., NORAT T., Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk, *Unit of Nutrition and Cancer, International Agency for Research*

on Cancer, Lyon , France, American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 78, No. 3, 559S-569S, September 2003

[51] AGUDO A., SLIMANI N., OCKE MC., *et al.* Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts from 10 European countries. Department of Epidemiology, Institut Català d'Oncologia (ICO), Barcelona, Spain. *Public Health Nutrition* (2002), 5 : 1179-1196 Cambridge University Press.

[52] CANDEROLA E.C., STOCKWELL H.G., ARMSTRONG A.W., PINKHAM P.A.; Dietary intake and risk of lung cancer in women who never smoked; *Nutr Cancer*; 1992;17:263-70.

[53] ALAVANJA M.C., BROWN C.C., SWANSON R.C.; Saturated fat intake and lung cancer risk among non-smoking women in Missouri; *J Natl Cancer Inst*; 1993;85:1906-16.

[54] RIBOLI E.; The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Plans and Progress. *Unit of Nutrition and Cancer, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.*

[55] AGUDO A., SLIMANI N., OCKE MC., *et al.* Follow-up for changes in lifestyle and health conditions and for cancer incidence and mortality. Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts from 10 European countries.

[56] KAAKS R., RIBOLI E. ; Validation and calibration of dietary intake measurements in the EPIC project : methodological considerations. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; *Int J Epidemiol*, 1997;26 Suppl 1:S15-25.

[57] KEY T.J., APPLEBY P.N, SPENCER E.A., TRAVIS R.C., RODDAM A.W., ALLEN N.E.; Cancer incidence in vegetarians results from the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC-Oxford) ; *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009 mars 11.

[58] LINSEISEN J., ROHRMANN S., MILLER A.B., *et al.*; Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from the European Prospective Investigation into

Cancer and Nutrition (EPIC). Division of Clinical Epidemiology, German Cancer Research Centre, Heidelberg, Germany. . *International Journal of Cancer*. 2007 Sep 1;121(5):1103-14.

[59] CARNEIRO F., MOUTINHO C., PERA G., *et al.* Pathology findings and validation of gastric and oesophageal cancer cases in a European cohort (EPIC/EUR-GAST). Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, Portugal, and Hutchison/MRC Research Centre, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK. *International Journal of Cancer*. 2008 Nov 7.

[60] VRIELING A., VARHAGE B.A., VAN DUIJNHOFEN F.J., *et al.*; Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer in the European Prospective investigation into Cancer and nutrition. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands. *International Journal of Cancer*. 2008 Nov 7

[61] ALLEN N.E., APPLEBY P.N., RODDAM A.W., *et al.*; Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford, United Kingdom*.

[62] SCHULZ M., LAHMANN P.H., BOEING H., *et al.*; Fruit and vegetable consumption risk of epithelial ovarian cancer: the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition. *German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, 14458 Nuthetal, Germany*.

[63] CARLA H., VAN GILS, PETRA H., PEETERS M.; Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer; *Journal of the American Medical Association*; 2005;293:183-193.

[64] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research ; Résumé scientifique du rapport : Alimentation, Nutrition, Activité Physique et Prévention du Cancer : Une Perspective Mondiale, web site : [http://www.fmrc.fr/PDFs/french\\_summary\\_5Nov07.pdf](http://www.fmrc.fr/PDFs/french_summary_5Nov07.pdf)

[65] TRICHOPOULOU A., COSTACOU T., BAMIA C., TRICHOPOULOS D.; Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population; *N Engl J Med* 2003 ; 348:2599–608.

[66] TSEFFEN L.M., JACOBS D.R., STEVENS J., *et al.*; Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident

coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 78:383–90.

[67] KNOOPS K.T., DE GROOT L.C, KROMHOUT D., et al ; Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292:1433–9.

[68] KANT A.K., GRAUBARD B.I., SCHATZKIN A.; A. Dietary patterns predict mortality in a national cohort: the National Health Interview Surveys, 1987 and 1992. *J Nutr* 2004 ; 134:1793–9.

[69] VAN HOYDONCK P.G., TEMME E.H., SCHOUTEN E.G.; A dietary oxidative balance score of vitamin C,  $\beta$ -carotene and iron intakes and mortality risk in male smoking Belgians. *J Nutr* 2002 ; 132:756–61.

[70] KEY T.J., APPELBY P.N., DAVEY G.K., ALLEN N.E., et al.; Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from **EPIC**-Oxford. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 78(suppl) :533S–8S.

[71] KHAW K.T., BINGHAM S., WELCH A., et al.; Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in **EPIC**-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.. *Lancet* 2001; 357:657–63.

[72] FLETCHER A.E., BREEZE E., SHETTY P.P.S.; Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 78:999–1010.

[73] LORIA C.M., KLAG M.J., CAULFIELD L.E., WELTON P.K.; Vitamin C status and mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72:139–45.

[74] BUIJSSE B., FESKENS E.J., SCHLETTWEIN-GSELL D., et al.; Plasma carotene and  $\alpha$ -tocopherol in relation to 10-y all-cause and cause-specific mortality in European elderly: the Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action (SENECA). *Am J Clin Nutr* 2005 ; 82:879–86.

- [75] DE WAART F.G., SCHOUTEN E.G., STALENHOEF A.F., KOK A.F.; Serum carotenoids,  $\alpha$ -tocopherol and mortality risk in a prospective study among Dutch elderly. *Int J Epidemiol* 2001; 30:136-43.
- [76] AGUDO A., CABRERA L., AMIANO P., *et al.*; Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1634-42. *Erratum in: Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1181.
- [77] BLOT W.J., LI J.Y., TAYLOR P.R., *et al.*; Nutrition Intervention Trials Linxian, China : Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *Journal of the cancer Institute*, 1993, vol.85 n°18, p.14836-149.
- [78] NO AUTHORS LISTED ; The  $\alpha$ -Tocopherol,  $\beta$ -carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and  $\beta$ -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New England Journal of Medicine*, 1994, vol.330, n°15, p.1029-1035.
- [79] NO AUTHORS LISTED ; The  $\alpha$ -Tocophérol,  $\beta$ -carotene Cancer Prevention Study group. The effect of vitamin E and  $\beta$ -carotene on incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New England journal of medicine*, 1994, vol.330, n°15, p.1036-1040).
- [80] OMENN G.S., GOODMAN G.E., THORQUIST M.D., *et al.*; Effect of combination of  $\beta$ -carotene and vitamin A in lung cancer and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 1996, vol.334, n°18, p.1150-1155.
- [81] HENNEKENS C.H., BUIRING J.E., MANSON J.E., *et al.*; Lack of effect of long term supplementation with  $\beta$ -carotene on incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *The new England journal of medicine*, 1996, Vol.334 n°18, p.1145-1149).
- [82] GALAN P., PREZIOSI P. TRIOL I. *et al.* ; Antioxydants et préventions. *Cahier de nutrition et diététique*, 1997, vol 32 n6 P359-370.
- [83] Institut Scientifique et Technique de la Nutrition et de l'Alimentation *SU.VI.MAX.*. web site : <http://istna.uren.smbh.univ-paris13.fr/sites/suvimax/> (Février 2008)

- [84] Briançon S., BOUCHET C., PAUL-DAUPHIN A., *et al.* Le projet SU.VI.MAX. (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants). 100 000 volontaires pour la recherche : un grand défi pour la recherche dans le domaine de prévention ; *Annales médicales de Nancy et de l'Est*, 1994, vol.33, n°6, p425-431).
- [85] GALAN P., FAVIER A., PREZIOSI P. *et al.* La biothèque dans l'étude SU.VI.MAX. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 2003, vol .51, n°1, p.147-150
- [86] SU.VI.MAX. Portions alimentaires : manuel photos pour l'estimation des quantités. *Paris : Polytechnica*, 2002, 16-87-29 p.
- [87] LE MOULLEC N., DEHEEGER M., PREZIOSI P. *et al.* Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 1996, vol.31, p.158-164.
- [88] FAVIER JC., IRELAND-RIPERT J., TOQUE C., FEINBERG M. Répertoire général des aliments : table de composition. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : *Institut national de recherche agronomique, Technique et documentation, Centre national d'études vétérinaires et alimentaires*, 1995, XXVIII-897p.
- [89] HERCBERG S., GALAN P., PREZIOZI P. *et al.* The SU.VI.MAX. Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidants vitamins and minerals; *Archives of internal medicine*, 2004, vol.164, p.2335-2342.
- [90] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. Volume 1. 10<sup>ème</sup> révision. Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 1993, IV-13335p.
- [91] SAVANOVITCH C., DESCHAMPS V., ARNAULT N. *et al.* Evolution de la consommation alimentaire dans l'étude SU.VI.MAX. (1995-2002). *Cahiers de nutrition et diététique*, 2005, vol.40, n°2, p97-102.
- [92] Programme National Nutrition Santé, PNNS web site : <http://mangerbouger.fr> (Septembre 2008).



[93] COLLET-RIBBING G. La santé des Français et leur consommation alimentaires. In : MARTIN A. (dir.) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Tec et Doc, 2001, p.397-431.

[94] DESCHAMPS V., SAVANOVITCH C., ARNAULT N. *et al*, Evolution des apports en nutriments dans l'étude SU.VI.MAX. (1995-2002). *Cahiers de nutrition et de diététique*, 2005, vol.40, n°3 p.166-171.

[95] AZAIS-BRAESCO V., BRUCKERT E., DURIER P. *et al*. Vitamines liposolubles In : MARTIN A. (dir.) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : TEC et DOC, 2001, p.221-228.

[96] AZAIS-BRAESCO V., BRUCKERT E., DURIER P. *et al*. Vitamines liposolubles : vitamine E. In : MARTIN A. (dir.) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Tec et Doc, 2001, p.236-243.

[97] BIRLOUEZ-ARAGON I., FIEUX B., POTIER DE COURCY G., HERCBERG S., Que nous enseigne le modèle de la vitamine C ? *Cahier de nutrition et de diététique*, 2000, vol.35, n°4, p.247-252.

[98] HERCBERG S., CZERNICHOW S., GALAN P. Antioxidants vitamins and minerals in prevention of cancers: Lessons from the SU.VI.MAX. Study. *British journal of nutrition*, 2006, vol 96, suppl.1, p.S28-S30.

[99] GALAN P., BRIANCON S., FAVIER A., *et al.*; Antioxidant status and risk of cancer in the SU.VI.MAX. Study: is the effect of supplementation depending on baseline levels? *British Journal of Nutrition*, 2005, vol°94, p.125-132.

[100] MEYER F., GALAN P., DOUVILLE P., *et al* ; Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in SU.VI.MAX. trial. *International Journal of Cancer*, 2005, vol.116, n°2 p182-186.

[101] HERCBERG S.; l'étude SU.VI.MAX., un essai contrôlé randomisé en double aveugle, testant l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la santé. *Annales pharmaceutiques françaises*, 2006, vol.64 n°6 p397-401.

[102] COMBS G.F.; Status of Selenium in Prostate Cancer Prevention; *British Journal of Cancer*; 2004 Jul 19;91(2):195-9.

[103] SELECT web site: <http://www.crab.org/SELECT/>

[104] SCOTT M., LIPPMAN M.D., ERIC A., *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); *Journal of the American Medical Association*; 2009; 301(1):39-51.

[105] National Cancer Institute web site: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), questions and answers:  
<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/SELECTQandA> (Mars 2009)

[106] LIPPMAN S.M., KLEIN E.A., GOODMAN P.J., *et al.* Effet du sélénium et de vitamine E sur le risque de cancer de la prostate et autres cancers: le Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) ; *Journal of the American Medical Association* , 7 Janvier 2009 ; 301 (1) : 39-51.

[107] DICH J., HOAR ZAHM S., ADAMI H. O.; *Cancer causes and Control*: Springer Netherlands, 1997, vol 8., Num 3, p.420-443.

[108] LAIRON D.; Organic agriculture and human health; Les Colloques de l'I.N.R.A; ISSN 0293-1915.

[109] Rapport sur l'agriculture biologique AFSSA ; Evaluation nutritionnelle et sanitaire des aliments issus de l'agriculture biologique ; Juillet 2003.

[110] AMES B.N., GOLD L.S., WILLET W.C., The causes and prevention of cancer; 1995; *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92, 5258-5265.

[111] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY; 1996. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment; *Fed. Reg.*; 61, 17960-18011.

[112] GOLD L.S., STERN B.R., SLONE T.H., *et al.*; 1997; Pesticide Residues in Food: Investigation of Disparities in Cancer Risk Estimates; *Cancer Letters*; 117, 195 - 207.

[113] GUNGERSON E.L.. Dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals; FDA . Total Diet Study. June 1984 - April 1986. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 78, 910-921.

[114] VIVEKANANTHAN D.P., et al.; Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials; *Lancet*; 2003; Jun 14; 361(9374):2017-23.

[115] SCALBERT A., JOHNSON I.T., SALTMARSH M.; Polyphénols antioxidants and beyond; *American Journal of Clinical Nutrition*; 2005; 81(suppl) : 326S-9S.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Aliments riches en antioxydants

**TABLEAU I : Teneur en vitamine E de quelques aliments [16]**

Teneur en vitamine E, mg/100g	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
60 à 90				Huile mélangée équilibrée Huile de tournesol			
30 à 50				Graine de tournesol Margarine au tournesol Huile de pépins de raisin Huile de maïs			
20 à 30		Germe de blé		Noisette Amande			
15 à 20				Margarine végétale Huile d'arachide Huile de colza Huile de soja			Mayonnaise à l'huile de soja Sauce vinaigrette allégée
10 à 15		Pop-corn		Margarine au maïs Huile d'olive vierge Huile de noix			Mayonnaise allégée Sauce hollandaise Macaron Pâte d'amande
8 à 10	Beurre allégé			cacahuète			Sauce vinaigrette à l'huile
6 à 8				Noix du Brésil			
5 à 6				Margarine allégée Pistache rôtie			Amuse gueule à base de maïs

Teneur en vitamine E, mg/100g	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
4 à 5				Pâte d'arachide Abricot sec dénoyauté Noix Mûre			Palmier Chips
3 à 4		Muesli			Jaune d'œuf cru		Pomme dauphine
2,5 à 3			Graisse de poulet	Cerfeuil frais Salsifis cuit			Lasagne Cannelloni
2 à 2,5	Beurre	Céréales pour petit déjeuner au son Blé soufflé pour petit déjeuner blé tendre entier	Graisse d'oie	Persil frais Pruneau sec Graine de sésame Salsifis appertisé Pissenlit cru Farine de soja		Poulpe cru Roussette braisée Crabe en conserve Crabe poché Moule cuite à l'eau Sardine à la sauce tomate Pilchard à la sauce tomate Thon à l'huile	Taboulé appertisé Pâte feuilletée cuite Pâte brisée cuits

**TABLEAU II : Aliments riches en vitamine C [17]**

Teneur en vitamine C, Mg/100g	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux
200			Cassis, Persil frais
160 à 200			Poivron rouge cru
100 à 150			Poivron vert cru, Poivron rouge cuit Radis noir cru
70 à 100			Kiwi Poivron vert cuit
60 à 70			Fraise, Litchi Cresson Ciboulette fraîche
50 à 60	Céréales pour petits déjeuners enrichies	Ris de veau braisé	Orange, citron, jus d'orange frais, chou fleur cru, chou rouge cru, chou de Bruxelles cuit, Brocoli cuit
40 à 50			Oseille cru Mangue, Groseille, Citron vert, clémentine, mandarine, Epinard cru, Groseille à maquereau
35 à 40			Pomelo, jus de citron frais, Mâche, laitue, cerfeuil frais, Chou-fleur cuit. Chou de Bruxelles appertisé Soupe aux légumes Jus de pamplemousse frais
30 à 35			Chou rouge cuit à l'eau Ail frais Mûre noire
25 à 30		Foie de veau cuit	Jus d'orange à base de concentré Jus de pamplemousse à base de concentré Melon, framboise Ratatouille niçoise Fruit de la passion Oseille cuite à l'eau
20 à 25		Foie de génisse cuit	Myrtille Radis Mûre Chou vert cuit Nectarine Jus de citron pasteurisé Courgette crue

**TABLEAU III : Aliments riches en  $\beta$ -carotène [23].**

Teneur en $\beta$ -carotène, $\mu\text{g}/100\text{g}$	Lait et produits laitiers	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Autres
11 500 à 12 000			Carotte crue Jus de carotte pasteurisée	
8 000 à 9 000			Carotte cuit, Pissenlit cru	
6 000 à 7 000			Persil frais, Carotte en conserve	
5 000 à 6 000			Cerfeuil frais	
4 000 à 5 000			Abricot sec dénoyauté, Bette cuite, Potimaron cru, Mâche, Epinards	
3 000 à 4 000			Mangue, Fenouil cru, Ciboulette fraîche, Poivron rouge cru ou cuit.	
2 000 à 3 000			Cresson Nectar d'abricot, oseille crue ou cuite à l'eau	
1 500 à 2 000			Melon, abricot	
1 250 à 1 500		Foie de génisse cuit	Kaki, Céleri rémoulade, Poivron vert ou jaune, Chanterelle crue, Macédoine de légumes appertisés	
1 000 à 1 250			Chicorée frisée Laitue Jus de fruit de la passion frais Sauce tomate	Pot-au-feu Sauce tomate à la viande
750 à 1 000			Pourpier Papaye Cornichon au vinaigre	Pot-au-feu Potée Auvergnate
500 à 750	Beurre		Tomate, Pruneau sec, Laitue cuite, Asperge cuite, ratatouille niçoise, Compote pomme-abricot, tomate pelée en conserve, Margarine au maïs, au tournesol, Abricot au sirop léger en conserve	Ketchup Lasagne Sauce hollandaise

**TABLEAU IV : Aliments riches en vitamine A [23].**

Teneur en vitamine A µg rétinol/100g	Lait et produits laitiers	Produits carnés	Oufs et ovo-produits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
20 000 à 25 000				Huile de foie de morue	
10 000 à 15 000		Foie d'agneau Foie de porc Foie de veau Foie de volaille Foie de génisse			
4 000 à 4 500		Pâté de foie de porc Pâté de foie de volaille Pâté de campagne			
900 à 1000		Foie gras		anguille	
700 à 800	Beurre			Thon rouge	
500 à 600				Caviar	Pomme de terre dauphine sauce hollandaise
300 à 400	Parmesan Roquefort Fromage de chèvre à pâte molle	Rognon de bœuf cuit			Couscous mouton, Gâteau au fromage blanc
250 à 300	Camembert Gouda Brie Crème de lait stérilisée liquide Lait entier en poudre	Rognon d'agneau braisé Rognon de veau braisé			
200 à 250	Reblochon Crème fraîche épaisse Fromage fondu 45%MG Comté Beaufort Edam Emmental			Filets d'anchois à l'huile	Chouquette Eclair au chocolat broche



**TABLEAU V : Aliments riches en Zinc [30].**

Teneur en Zinc, mg/100g	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oufs et ovoproduits	Poisson, mollusque et crustacés	Autre
80						Huitre crue	
7 à 10	Comté, Reblochon, Maroilles, Tomme, vacherin, Morbier, Beaufort						
6 à 7	Pont l'Evêque, Carré de l'est, Fourne d'Ambert		Steack haché 15% MG, foie de porc				
5 à 6	Livarot Saint Paulin, Fromage fondu, 45% MG, Emmental, Edam	Céréales pour petit déjeuner enrichies en fibre	Viande de bœuf				
4 à 5	Tomme, Gouda Lait écrémé en poudre						Bœuf Bourguignon
3 à 4	Munster, Rouy Parmesan, Coulommiers, Fromage des Pyrénées, Raclette, Cantal, lait entier en poudre Saint-Nectaire		Foie Saucisse pur porc cuite Jambon crue				
2 à 3	Camembert Bleu d'Auvergne Roquefort Feta, Brie		Veau, dinde, Rôti de porc, Cheval, Rognon, poulet, Jambon cuit, Pâté de campagne, Agneau	Amandes, Noisettes		Bâtonnets de surimi Moule	Sauté d'agneau au curry

Teneur en Zinc, mg/100g	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poisson, mollusque et crustacés	Autre
1 à 2	Fromage fondu 65% MG Fromage de chèvre sec Lait concentré	Biscotte diététique au son, céréales pour petit déjeuner Pain de seigle	Pâté de foie, Pâté en croute, Rillettes, Cervelle	Noix cd coco sèche, Lentille cuite, Petit pois	Œufs	Calmar, Maquereau eu vin blanc, Hareng	Hamburger, friand à la viande
0,5 à 1	Saint-Marcellin Yaourt Petit-suisse	Pain	Boudin noir	Flageolet, persil, Noix de coco fraîche, Abricot sec, Avocat, Champignon, Figue sèche, Banane mi-sèche, Raisin, Epinard		Thon, lotte, Saumon, merlu, colin d'Alaska, poisson pané, Limande, Raie, Truite, Cabillaud	Frite, Quenelle, Pommes dauphines, Ravioli à la viande, couscous, Crème dessert, Pates aux œufs, Brioche, Croissant, Biscuits secs.

**TABLEAU VI : Aliments riches en sélénium [31]**

Teneur en Sélénium µg/100g	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
100 à 200			Rognons de porc et de bœuf crus				
60 à 100			Foie de lapin cru				
40 à 60			Foie de porc cru, Foie de veau cru				
30 à 40			Escalope de dinde sautée				

Teneur en Sélénium µg/100g	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
20 à 30			Rôti de porc cuit				Moutarde
15 à 20			Echine de porc en rôti Lapin cru Jambon cru		Œuf entier	Poisson pané frit, Truite de rivière crue	Hamburger, pizza, Pâtes aux œufs cuites
10 à 15		Riz blanc cru	Pâté de foie de porc Steack de cheval cru Poulet cru Cervelle crue Côtelette de porc crue Jambon cuit	Poivron rouge cru, Haricot blanc sec			
8 à 10	Livarot, Chèvre demi-sec, Saint-Paulin, Gouda		Cuisse de poulet rôtie Escalope de veau crue				
6 à 8	Edam, Beaufort, Emmental, Roquefort, Maroilles, Saint-Nectaire, Comté, Feta, Fromage des Pyrénées		Bœuf cru Mouton cru Saucisse pur porc cuite	Ail frais, Raisin sec, Lentille cuite			
3 à 6	Camembert, Cantal, Pont l'Evêque, Munster, Reblochon	Pain de mie, Pain de seigle et froment, farine blanche	Côtelette d'agneau crue	Amande, champignon de couche cru, champignon apertisé			Biscuit type petit beurre

## **ANNEXE 2 : Description de la méta-analyse effectuée par l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (étude EPIC) [50]**

Les études prises en compte dans cette méta-analyse étaient des études cas-témoins ou des études de cohorte publiées. Ces études cherchaient à établir un lien entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer. L'estimation des Risques Relatifs a été obtenue par un modèle de régression linéaire dans une approche méta-analytique.

Les critères d'inclusions des études épidémiologiques étaient les suivants :

- Les études de cohorte ou cas-témoins qui avaient pour but d'établir une relation entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer (œsophage, larynx, estomac, côlon et rectum, sein, poumon et vessie).
- Les études étaient effectuées chez les hommes, chez les femmes, ou chez les hommes et les femmes.
- Les études établissaient l'incidence de cancer ou la mortalité
- Les études utilisaient des analyses statistiques
- Les études publiées en anglais entre janvier 1993 et juin 2001 et référencées dans une base de données MEDLINE (National Library of Medicine, Washington, DC), soit un total de 182 études.

**ANNEXE 3 : Liste des études (1993-2001) prises en compte dans la méta-analyse de L'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [50]**

-BLOT WJ, LI JY, TAYLOR PR, 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 ; 85:1483-92.

-COMA. Report of the Working Group on Diet and Cancer. Nutritional aspects of the development of cancer. London: Stationery Office, 1998.

-LA VECCHIA C, CHATENOU D L, FRANCESCHI S, SOLER M, PARAZZINI F, NEGRI E. Vegetables and fruit and human cancer: update of an Italian study. *Int J Cancer* 1999;82:151-2.

-RIBOLI E, KAKS R. Invited commentary: the challenge of multi-center cohort studies in the search for diet and cancer links. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151:371-4.

-World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.

**Cancer colorectal**

-BENITO E, OBRADOR A, STIGGELBOUT A, et al. A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca, I: dietary factors. *Int J Cancer* 1990 ; 45:69-76.

-BIDOLI E, FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S, LA VECCHIA C. Food consumption and cancer of the colon and rectum in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1992 ; 50:223-9.

-BOUTRON-RUAULT MC, SENESSE P, FAIVRE J, CHATELAIN N, BELGHITI C, MEANCE S. Foods as risk factors for colorectal cancer: a case-control study in Burgundy (France). *Eur J Cancer Prev* 1999 ; 8:229-35.

-CENTONZE S, BOEING H, LEOCI C, GUERRA V, MISCIAGNA G. Dietary habits and colorectal cancer in a low-risk area. Results from a population-based case-control study in southern Italy. *Nutr -Cancer* 1994 ; 21:233-46.

- FLOOD A, VELIE EM, CHATERJEE N, et al. Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 75:936–43.
- FRANCESCHI S, FAVERO A, LA VECCHIA C, et al. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1997;72:56–61.
- GRAHAM S, DAYAL H, SWANSON M, MITTELMAN A, WILKINSON G. Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Natl Cancer Inst* 1978 ; 61:709–14.
- HIRAYAMA T. Life-style and mortality: a large-scale census-based cohort study in Japan. New York: Karger, 1990:73–95.
- HU JF, LIU YY, YU YK, ZHAO TZ, LIU SD, WANG QQ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20:362–7.
- HSING AW, MCLAUGHLIN JK, CHOW WH, et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men. *Int J Cancer* 1998 ; 77:549–53.
- ISCOVICH JM, L'ABBE KA, CASTELLETO R, et al. Colon cancer in Argentina, I: risk from intake of dietary items. *Int J Cancer* 1992 ; 51:851–7.
- KAMPMAN E, VERHOEVEN D, SLOOTS L, VAN 'T VEER P. Vegetable and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. *Cancer Causes Control* 1995 ; 6:225–34.
- KATO I, AKHMEDKHANOV A, KOENIG K, TONIOLO PG, SHORE RE, RIBOLI E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997; 28:276–81.
- KOTAKE K, KOYAMA Y, NASU J, FUKUTOMI T, YAMAGUCHI N. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study. *Jpn J Clin Oncol* 1995 ; 25:195–202.
- KUNE S, KUNE GA, WATSON LF. Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer* 1987 ; 9:21–42.

- LA VECCHIA C, BRAGA C, FRANCESCHI S, DAL MASO L, NEGRI E. Population-attributable risk for -colon cancer in Italy. *Nutr Cancer* 1999 ; 33:196–200.
- LEE HP, GOURLEY L, DUFFY SW, ESTEVE J, LEE J, DAY NE. Colorectal cancer and diet in an Asian population: a case-control study among Singapore Chinese. *Int J Cancer* 1989;43:1007–16.
- LE MARCHAND L, WILKENS LR, HANKIN JH, KOLONEL LN, LYU LC. Independent and joint effects of family history and lifestyle on colorectal cancer risk: implications for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:45–51
- LEVI F, PASCHE C, LA VECCHIA C, LUCCHINI F, FRANCESCHI S. Food groups and colorectal cancer risk. *Br J Cancer* 1999 ; 79:1283–7.
- MACQUART-MOULIN G, RIBOLI E, CORNEE J, CHARNAY B, BERTHEZENE P, DAY N. Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. *Int J Cancer* 1986 ; 38:183–91.
- MANOUSOS O, DAY NE, TRICHOPOULOS D, GEROVASSILIS F, TZONO A, POLYCHRONOPOULOU A. Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1983 ; 32:1–5.
- MICHELS KB, EDWARD G, JOSHIPURA KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92:1740–52.
- MILLER AB, HOWE GR, JAIN M, CRAIB KJ, HARRISON L. Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colo-rectal cancer. *Int J Cancer* 1983;32:155–61.
- MURATA M, TAGAWA M, WATANABE S, KIMURA H, TAKESHITA T, MORIMOTO K. Genotype difference of aldehyde dehydrogenase genes in alcohol drinkers influences the incidence of Japanese colorectal cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90:711–9.
- NEGRI E, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, D'AVANZO B, PARAZZINI F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991 ; 48:350–4.

- NORAT T, LUKANOVA A, FERRARI P, RIBOLI E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002 ; 98:241–56.
- PETERS RK, GARABRANT DH, YU MC, MACK TM. A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res* 1989 ; 49:5459–68
- PHILLIPS RL, SNOWDON DA. Dietary relationships with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. *J Natl Cancer Inst* 1985 ; 74:307–17.
- PIETINEN P, MALILA N, VIRTANEN M, et al. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999 ; 10:387–96.
- PICKLE LW, GREENE MH, ZIEGLER RG, et al. Colorectal cancer in rural Nebraska. *Cancer Res* 1984 ; 44:363–9.
- POTTER JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916–32.
- SANDLER RS, LYLES CM, PEIPINS LA, MCAULIFFE CA, WOOSLEY JT, KUPPER LL. Diet and risk of colorectal adenomas: macronutrients, cholesterol, and fiber. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85:884–91.
- SLATTERY ML, BOUCHER KM, CAAN BJ, POTTER JD, MA KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148:4–16.
- SHANNON J, WHITE E, SHATTUCK AL, POTTER JD. Relationship of food groups and water intake to colon cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:495–502.
- SHIBATA A, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. Intake of vegetables, fruits,  $\beta$ -carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992 ; 66:673–9.
- STEINMETZ KA, KUSHI LH, BOSTICK RM, FOLSOM AR, POTTER JD. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994 ; 139:1–15.



-STEINMETZ KA, POTTER JD. Food-group consumption and colon cancer in the Adelaide Case-Control Study, II: meat, poultry, seafood, dairy foods and eggs. *Int J Cancer* 1993 ; 53:720-7.

-TERRY P, GIOVANNUCCI E, MICHELS KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93:525-33.

-THUN MJ, CALLE EE, NAMBOODIRI MM, et al. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84:1491-500.

-TUYNS AJ, KAAKS R, HAELTERMAN M. Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1988 ; 11:189-204.

-VOORRIPS LE, GOLDBOHM RA, van POPPEL G, STURMANS F, HERMUS RJ, VAN DEN BRANDT PA. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol* 2000 ; 152:1081-92.

-YOUNG TB, WOLF DA. Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 1988;42:167-75.

### **Cancer gastrique**

-BOEING H, FRENTZEL BR, BERGER M, et al. Case-control study on stomach cancer in Germany. *Int J Cancer* 1991;47:858-64.

-BOEING H, JEDRYCHOWSKI W, WAHRENDORF J, POPIELA T, TOBIASZ AB, KULIG A. Dietary risk factors in intestinal and diffuse types of stomach cancer: a multicenter case-control study in Poland. *Cancer Causes Control* 1991 ; 2:227-33.

-BOTTERWECK AA, VAN DEN BRANDT PA, GOLDBOHM RA. A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in the Netherlands. *Am J Epidémie* 1998 ; 148:842-53.

-COGGON D, BARKER DJ, COLE RB, NELSON M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81:1178-82.

- CORNEE J, POBEL D, RIBOLI E, GUYADER M, HEMON B. A case-control study of gastric cancer and nutritional factors in Marseille, France. *Eur J Epidemiol* 1995;11:55–65.
- CORREA P, FONTHAM E, PICKLE LW, CHEN V, LIN YP, HAENSZEL W. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst* 1985 ; 75:645–54
- DE STEFANI E, BOFFETTA P, MENDILAHARSU M, CARZOGLIO J, DENEOPELLEGRINI H. Dietary nitrosamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1998 ; 30:158–62.
- DE STEFANI E, CORREA P, FIERRO L, CARZOGLIO J, DENEOPELLEGRINI H, ZAVALA D. Alcohol drinking and tobacco smoking in gastric cancer. A case-control study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990;38:297–307.
- GALANIS DJ, KOLONEL LN, LEE J, NOMURA A. Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among the Japanese residents of Hawaii: a prospective study. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27:173–80
- GUO W, BLOT WJ, LI JY, et al. A nested case-control study of oesophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention trial. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23:444–50.
- HAENSZEL W, KURIHARA M, LOCKE FB, SHIMUZU K, SEGI M. Stomach cancer in Japan. *J Natl Cancer Inst* 1976 ; 56:265–74.
- HAENSZEL W, KURIHARA M, SEGI M, LEE RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972 ; 49:969–88.
- HANSSON LE, NYREN O, BERGSTROM R, et al. Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 55:181–9.
- HARRISON LE, ZHANG ZF, KARPEH MS, SUN M, KURTZ RC. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma: a case-control study in the U.S. *Cancer* 1997; 80:1021–8.
- HIRAYAMA T. Nutrition and cancer: a large scale cohort study. *Prog Clin Biol Res* 1986; 206:299–311.

- HOSHIYAMA Y, SASABA T. A case-control study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan. *Cancer Causes Control* 1992 ; 3:441-8.
- INOUE M, TAJIMA K, HIROSE K, KUROISHI T, GAO CM, KITOH T. Life-style and subsite of gastric cancer: joint effect of smoking and drinking habits. *Int J Cancer* 1994 ; 56:494-9.
- INOUE M, TAJIMA K, KOBAYASHI S, et al. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer: data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer* 1996 ; 66:309-14.
- JANSEN MC, BUENO-DE-MESQUITA HB, RASANEN L, et al. Consumption of plant foods and stomach cancer mortality in the seven countries study. Is grain consumption a risk factor? Seven Countries Study Research Group. *Nutr Cancer* 1999 ; 34:49-55.
- JEDRYCHOWSKI W, WAHRENDORF J, POPIELA T, RACHTAN J. A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int J Cancer* 1986 ; 37:837-42
- JI BT, CHOW WH, YANG G, et al. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1998 ; 76:659-64.
- KATO I, TOMINAGA S, ITO Y, et al. A comparative case-control analysis of stomach cancer and atrophic gastritis. *Cancer Res* 1990 ; 50:6559-64.
- KATO I, TOMINAGA S, ITO Y, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992 ; 83:1137-42.
- KATO I, TOMINAGA S, MATSUMOTO K. A prospective study of stomach cancer among a rural Japanese population: a 6-year survey. *Jpn J Cancer Res* 1992 ; 83:568-75.
- KNELLER RW, MCLAUGHLIN JK, BJELKE E, et al. A cohort study of stomach cancer in a high-risk American population. *Cancer* 1991 ; 68:672-8.
- LANZA E, SCHATZKIN A, DASTON C, et al. Implementation of a 4-y, high-fiber, high-fruit-and-vegetable, low-fat dietary intervention: results of dietary changes in the Polyp Prevention Trial. *Am J Clin Nutr* 2001 ; 74:387-401.

- LEE HH, WU HY, CHUANG YC, et al. Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of stomach cancer in Taiwan. *Anticancer Res* 1990 ; 10:875–81.
- LEE JK, PARK BJ, YOO KY, AHN YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995 ; 24:33–41.
- MATHEW A, GANGADHARAN P, VARGHESE C, NAIR MK. Diet and stomach cancer: a case-control study in South India. *Eur J Cancer Prev* 2000 ; 9:89–97.
- MEMIK F, GULTEN M, NAK SG, et al. The epidemiology of gastrointestinal cancer in Turkey: a review of our accumulated experience. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996 ; 15:209–13.
- NEGRI E, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, D'AVANZO B, PARAZZINI F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991 ; 48:350–4.
- NOMURA A, GROVE JS, STEMMERMANN GN, SEVERSON RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res* 1990 ; 50:627–31.
- RAMON JM, SERRA L, CERDO C, OROMI J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993 ; 71:1731–5.
- SANCHEZ DA, HERNANDEZ MR, CUETO EA. Study of the relation between diet and gastric cancer in a rural area of the Province of Leon, Spain. *Eur J Epidemiol* 1992 ; 8:233–7.
- TERRY P, NYREN O, YUEN J. Protective effect of fruits and vegetables on stomach cancer in a cohort of Swedish twins. *Int J Cancer* 1998; 76:35–7.
- TRICHOPOULOS D, OURANOS G, DAY NE, et al. Diet and cancer of the stomach: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1985 ; 36:291–7.
- TUYNS AJ, KAAKS R, HAELTERMAN M, RIBOLI E. Diet and gastric cancer. A case-control study in Belgium. *Int J Cancer* 1992; 51:1–6.
- WARD MH, LOPEZ-CARRILLO L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149:925–32.

-WU-WILLIAMS AH, YU MC, MACK TM. Life-style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County. *Cancer Res* 1990 ; 50:2569–76.

-XU Z, BROWN LM, PAN GW, et al. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, II: case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med* 1996 ; 30:7–15.

-YOU WC, BLOT WJ, CHANG YS, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988;48:3518–23.

-YU GP, HSIEH CC. Risk factors for stomach cancer: a population-based case-control study in -Shanghai. *Cancer Causes Control* 1991 ; 2:169–74.

### **Cancer de l'oesophage**

-BOSETTI C, LA VECCHIA C, TALAMINI R, et al. Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 2000 ; 87:289–94.

-BROWN LM, BLOT WJ, SCHUMAN SH, et al. Environmental factors and high risk of oesophageal cancer among men in coastal South Carolina. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80:1620–5.

-BROWN LM, SWANSON CA, GRIDLEY G, et al. Adenocarcinoma of the oesophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87:104–9.

-CHENG KK, DUFFY SW, DAY NE, LAM TH. Oesophageal cancer in never-smokers and never-drinkers. *Int J Cancer* 1995 ; 60:820–2.

-DE STEFANI E, BRENNAN P, BOFFETTA P, RONCO AL, MENDILAHARSU M, DENEOPELLEGRINI H. Vegetables, fruits, related dietary antioxidants, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000 ; 38:23–9.

-DE STEFANI E, DENEOPELLEGRINI H, BOFFETTA P, MENDILAHARSU M. Meat intake and risk of squamous cell esophageal cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 1999 ; 82:33–7.

- DE STEFANI E, MUNOZ N, ESTEVE J, VASALLO A, VICTORA CG, TEUCHMANN S. Mate drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Res* 1990 ; 50:426-31.
- GAO YT, MCLAUGHLIN JK, GRIDLEY G, et al. Risk factors for oesophageal cancer in Shanghai, China, II: role of diet and nutrients. *Int J Cancer* 1994 ; 58:197-202.
- GUO W, BLOT WJ, LI JY, et al. A nested case-control study of oesophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention trial. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23:444-50.
- HANAOKA T, TSUGANE S, ANDO N, et al. Alcohol consumption and risk of oesophageal cancer in Japan: a case-control study in seven hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 1994 ; 24:241-6.
- HU J, NYREN O, WOLK A, et al. Risk factors for oesophageal cancer in northeast China. *Int J Cancer* 1994 ; 57:38-46.
- LAUNOY G, MILAN C, DAY NE, PIENKOWSKI MP, GIGNOUX M, FAIVRE J. Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int J Cancer* 1998 ; 76:7-12.
- LI JY, ERSHOW AG, CHEN ZJ, et al. A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *Int J Cancer* 1989 ; 43:755-61.
- NEGRI E, La VECCHIA C, FRANCESCHI S, DECARLI A, BRUZZI P. Attributable risks for oesophageal cancer in northern Italy. *Eur J Cancer* 1992 ; 28A :1167-71.
- TAVANI A, NEGRI E, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C. Tobacco and other risk factors for oesophageal cancer in alcohol non-drinkers. *Eur J Cancer Prev* 1996 ; 5:313-8.
- TUYNS AJ, RIBOLI E, DOORNBOS G, PEQUIGNOT G. Diet and oesophageal cancer in Calvados (France). *Nutr Cancer* 1987 ; 9:81-92.
- TZONOU A, LIPWORTH L, GARIDOU A, et al. Diet and risk of oesophageal cancer by histologic type in a low-risk population. *Int J Cancer* 1996 ; 68:300-4.
- VICTORIA CG, MUNOZ N, DAY NE, BARCELOS LB, PECCIN DA, BRAGA NM. Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1987 ; 39:710-6.

## Cancer du sein

- EWERTZ M, GILL C. Dietary factors and breast-cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1990 ; 46:779–84.
  
- FRANCESCHI S, PARPINEL M, LA VECCHIA C, FAVERO A, TALAMINI R, NEGRI E. Role of different types of vegetables and fruits in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology* 1998; 9:338–41.
  
- FREUDENHEIM JL, MARSHALL JR, VENA JE, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88:340–8.
  
- GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, et al. A comparison of prospective and retrospective assessments of diet in the study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993 ; 137:502–11.
  
- HOLMBERG L, OHLANDER EM, BYERS T, et al. Diet and breast cancer risk. Results from a population-based, case-control study in Sweden. *Arch Intern Med* 1994 ; 154:1805–11.
  
- KATSOUYANNI K, TRICHOPOULOS D, BOYLE P, et al. Diet and breast cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1986 ; 38:815–20.
  
- LANDA MC, FRAGO N, TRES A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev* 1994 ; 3:313–20.
  
- LA VECCHIA C, DECARLI A, FRANCESCHI S, GENTILE A, NEGRI E, PARAZZINI F. Dietary factors and the risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 1987 ; 10:205–14.
  
- LEI YX, CAI WC, CHEN YZ, DU YX. Some lifestyle factors in human lung cancer: a case-control study of 792 lung cancer cases. *Lung Cancer* 1996;14(suppl):S121–36.
  
- LEVI F, LA VECCHIA C, GULIE C, NEGRI E. Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland. *Nutr Cancer* 1993 ; 19:327–35.
  
- QI XY, ZHANG AY, WU GL, PANG WZ. The association between breast cancer and diet and other factors. *Asia Pac J Public Health* 1994 ; 7:98–104.

-RICHARDSON S, GERBER M, CENEE S. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study in southern France. *Int J Cancer* 1991 ; 48:1-9.

-RONCO A, DE STEFANI E, BOFFETTA P, DENEOPELLEGRINI H, MENDILAHARSU M, LEBORGNE F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nut Cancer* 1999; 35:111-9.

-SHIBATA A, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. Intake of vegetables, fruits,  $\beta$ -carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992 ; 66:673-9.

-SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285:769-76.

-TONIOLO P, RIBOLI E, PROTTA F, CHARREL M, CAPPAP. Breast cancer and alcohol consumption: a case-control study in northern Italy. *Cancer Res* 1989 ; 49:5203-6.

-TRICHOPOULOU A, KATSOUYANNI K, STUVER S, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87:110-6.

-VAN 'T VEER P, VAN LEER EM, RIETDIJK A, et al. Combination of dietary factors in relation to breast-cancer occurrence. *Int J Cancer* 1991 ; 47:649-53.

-ZARIDZE D, LIFANOVA Y, MAXIMOVITCH D, DAY NE, DUFFY SW. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer* 1991 ; 48:493-501.

### **Cancer de la vessie**

-BRUEMMER B, WHITE E, VAUGHAN TL, CHENEY CL. Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144:485-95.

-CHYOU PH, NOMURA AM, STEMMERMANN GN. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. *Ann Epidemiol* 1993 ; 3:211-6.



-MICHAUD DS, SPIEGELMAN D, CLINTON SK, RIMM EB, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91:605–13

-MICHAUD DS, SPIEGELMAN D, CLINTON SK, RIMM EB, WILLETT WC, GIOVANNUCCI E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1145–53?

-NAGANO J, KONO S, PRESTON DL, et al. Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 2000 ; 86:132–8.

-NEGRI E, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, D'AVANZO B, PARAZZINI F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991 ; 48:350–4.

-RIBOLI E, GONZALEZ CA, LOPEZ-ABENTE G, et al. Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int J Cancer* 1991 ; 49:214–9.

-SHIBATA A, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. Intake of vegetables, fruits,  $\beta$ -carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992 ; 66:673–9.

-WAKAI K, TAKASHI M, OKAMURA K, et al. Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case-control study in Aichi Prefecture, Central Japan. *Nutr Cancer* 2000 ; 38:13–22.

-YU Y, Hu J, WANG PP, et al. Risk factors for bladder cancer: a case-control study in north-east China. *Eur J Cancer Prev* 1997 ; 6:363–9.

### **Cancer du poumon**

-AGUDO A, ESTEVE MG, PALLARES C, et al. Vegetable and fruit intake and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Eur J Cancer* 1997 ; 33:1256–61.

-ALAVANJA MC, BROWN CC, SWANSON C, BROWNSON RC. Saturated fat intake and lung cancer risk among non-smoking women in Missouri. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85:1906–16.

- AXELSSON G, LILJEQVIST T, ANDERSSON L, BERGMAN B, RYLANDER R. Dietary factors and lung cancer among men in west Sweden. *Int J Epidemiol* 1996 ; 25:32–9.
- CANDELORA EC, STOCKWELL HG, ARMSTRONG AW, PINKHAM PA. Dietary intake and risk of lung cancer in women who never smoked. *Nutr Cancer* 1992 ; 17:263–70.
- CHOW WH, SCHUMAN LM, MCLAUGHLIN JK, et al. A cohort study of tobacco use, diet, occupation, and lung cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1992; 3:247–54.
- DORGAN JF, ZIEGLER RG, SCHOENBERG JB, et al. Race and sex differences in associations of vegetables, fruits, and carotenoids with lung cancer risk in New Jersey (United States). *Cancer Causes Control* 1993 ; 4:273–81.
- FESKANICH D, ZIEGLER RG, MICHAUD DS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92:1812–23.
- FONTHAM ET, PICKLE LW, HAENSZEL W, CORREA P, LIN YP, FALK RT. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer* 1988 ; 62:2267–73.
- FRASER GE, BEESON WL, PHILLIPS RL. Diet and lung cancer in California Seventh-day Adventists. *Am J Epidemiol* 1991 ; 133:683–93.
- GAO CM, TAJIMA K, KUROISHI T, HIROSE K, INOUE M. Protective effects of raw vegetables and fruit against lung cancer among smokers and ex-smokers: a case-control study in the Tokai area of Japan. *Jpn J Cancer Res* 1993 ; 84:594–600.
- HU J, JOHNSON KC, MAO Y, et al. A case-control study of diet and lung cancer in north-east China. *Int J Cancer* 1997 ; 71:924–31.
- JAIN M, BURCH JD, HOWE GR, RISCH HA, MILLER AB. Dietary factors and risk of lung cancer: results from a case-control study, Toronto, 1981–1985. *Int J Cancer* 1990;45:287–93.
- JANSEN MC, BUENO-DE-MESQUITA HB, RASANEN L, et al. Cohort analysis of fruit and vegetable consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer* 2001 ; 92:913–8.

- KALANDIDI A, KATSOUYANNI K, VOROPOULOU N, BASTAS G, SARACCI R, TRICHOPOULOS D. Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 1990;1:15-21.
- KNEKT P, JARVINEN R, SEPPANEN R, et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134:471-9.
- KOO LC. Dietary habits and lung cancer risk among Chinese females in Hong Kong who never smoked. *Nutr Cancer* 1988 ; 11:155-72.
- KO YC, LEE CH, CHEN MJ, et al. Risk factors for primary lung cancer among non-smoking women in Taiwan. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26:24-31.
- KROMHOUT D. Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1987 ; 45(suppl) :1361-7.
- KVALE G, BJELKE E, GART JJ. Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983 ; 31:397-405.
- LEI YX, CAI WC, CHEN YZ, DU YX. Some lifestyle factors in human lung cancer: a case-control study of 792 lung cancer cases. *Lung Cancer* 1996;14(suppl):S121-36.
- LE MARCHAND L, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN, HANKIN JH, GOODMAN MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81:1158-64.
- MACLENNAN R, DA COSTA J, DAY NE, LAW CH, NG YK, SHANMUGARATNAM K. Risk factors for lung cancer in Singapore Chinese, a population with high female incidence rates. *Int J Cancer* 1977 ; 20:854-60.
- MAYNE ST, JANERICH DT, GREENWALD P, et al. Dietary  $\beta$ -carotene and lung cancer risk in U.S. nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86:33-8.
- OCKE MC, BUENO-DE-MESQUITA HB, FESKENS EJ, VAN STAVEREN WA, KROMHOUT D. Repeated measurements of vegetables, fruits,  $\beta$ -carotene, and vitamins C and E in relation to lung cancer. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:358-65.

- PAWLEGA J, RACHTAN J, DYBA T. Evaluation of certain risk factors for lung cancer in Cracow (Poland): a case-control study. *Acta Oncol* 1997 ; 36:471–6.
- PILLOW PC, HURSTING SD, DUPHORNE CM, et al. Case-control assessment of diet and lung cancer risk in African Americans and Mexican Americans. *Nutr Cancer* 1997 ; 29:169–73.
- RACHTAN J, SOKOLOWSKI A. Risk factors for lung cancer among women in Poland. *Lung Cancer* 1997 ; 18:137–45.
- SHIBATA A, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. Intake of vegetables, fruits,  $\beta$ -carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992 ; 66:673–9.
- STEINMETZ KA, POTTER JD, FOLSOM AR. Vegetables, fruit, and lung cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993 ; 53:536–43.
- SUZUKI I, HAMADA GS, ZAMBONI MM, CORDEIRO PB, WATANABE S, TSUGANE S. Risk factors for lung cancer in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Lung Cancer* 1994 ; 11:179–90.
- SWANSON CA, MAO BL, LI JY, et al. Dietary determinants of lung-cancer risk: results from a case-control study in Yunnan Province, China. *Int J Cancer* 1992 ; 50:876–80.
- TAKEZAKI T, HIROSE K, INOUE M, et al. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2001 ; 84:1199–206.
- VOORRIPS LE, GOLDBOHM RA, VERHOEVEN DT, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11:101–15.
- WU-WILLIAMS AH, DAI XD, BLOT W, et al. Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer* 1990 ; 62:982–7.
- WANG LD, HAMMOND EC. Lung cancer, fruit, green salad and vitamin pills. *Chin Med J (Engl)* 1985 ; 98:206–10.

### **Cancer du larynx**

- DE STEFANI E, BOFFETTA P, OREGGIA F, et al. Plant foods and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 2000 ; 87:129–32.
- DE STEFANI E, CORREA P, OREGGIA F, et al. Risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1987 ; 60:3087–91.
- ESTEVE J, RIBOLI E, PEQUIGNOT G, et al. Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control* 1996 ; 7:240–52.
- MAIER H, TISCH M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997 ; 527:160–4.
- NEGRI E, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, D'AVANZO B, PARAZZINI F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991 ; 48:350–4.
- NOTANI PN, JAYANT K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987 ; 10:103–13.
- ZATONSKI W, BECHER H, LISSOWSKA J, WAHRENDORF J. Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1991 ; 2:3–10.
- ZHENG W, BLOT WJ, SHU XO, et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1992 ; 136:178–91.

### **Cancer Oro-pharyngés**

- DE STEFANI E, DENEOPELLEGRINI H, MENDILAHARSU M, RONCO A. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract, I: foods. *Oral Oncol* 1999 ; 35:17–21.
- FRANCESCHI S, FAVERO A, CONTI E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer* 1999 ; 80:614–20.
- GARROTE LF, HERRERO R, REYES RM, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001 ; 85:46–54.

- JAFAREY NA, MAHMOOD Z, ZAIDI SH. Habits and dietary pattern of cases of carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Pak Med Assoc* 1977 ; 27:340–3.
- KUNE GA, KUNE S, FIELD B, et al. Oral and pharyngeal cancer, diet, smoking, alcohol, and serum vitamin A and  $\beta$ -carotene levels: a case-control study in men. *Nutr Cancer* 1993 ; 20:61–70.
- LEVI F, PASCHE C, LA VECCHIA C, LUCCHINI F, FRANCESCHI S, MONNIER P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998 ; 77:705–9.
- MCLAUGHLIN JK, GRIDLEY G, BLOCK G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80:1237–43.
- NEGRI E, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S, D'AVANZO B, PARAZZINI F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991 ; 48:350–4.
- NOTANI PN, JAYANT K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987 ; 10:103–13.
- OREGGIA F, DE STEFANI E, CORREA P, FIERRO L. Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer* 1991 ; 67:180–3.
- TAKEZAKI T, HIROSE K, INOUE M, et al. Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. *Jpn J Cancer Res* 1996 ; 87:555–62.
- TAVANI A, GALLUS S, LA VECCHIA C, et al. Diet and risk of oral and pharyngeal cancer. An Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:191–5.
- WINN DM, ZIEGLER RG, PICKLE LW, GRIDLEY G, BLOT WJ, HOOVER RN. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. *Cancer Res* 1984 ; 44:1216–22.

**ANNEXE 4 : ESTIMATION DES RISQUES RELATIFS DE CERTAINS  
CANCERS POUR UNE AUGMENTATION DE CONSOMMATION DE  
FRUITS ET DE LEGUMES DE 100g/JOUR.**

**TABLEAU VII : Estimation du Risque Relatif du cancer de l'œsophage et de l'estomac pour une augmentation de consommation de fruit ou de légumes de 100g/jour<sup>1</sup> [50].**

	Légumes			Fruits		
	RR (95% CI)	n <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>	RR (95% CI)	n <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
<b>Cancer de l'œsophage</b>						
Toutes les études	0.89 (0.82, 0.97)	13	0.002	0.72 (0.62, 0.83)	15	<0.01
Europe	0.79 (0.68, 0.92)	4	0.16	0.82 (0.66, 1.01)	4	<0.01
Etats-Unis	0.81 (0.67, 0.98)	2	0.83	0.80 (0.67, 0.96)	2	0.52
Asie	0.98 (0.91, 1.05)	5	0.02	0.68 (0.43, 1.06)	5	0.03
Amérique du sud	0.68 (0.32, 1.43)	2	0.04	0.56 (0.38, 0.82)	4	<0.01
<b>Cancer de l'estomac</b>						
Toutes les études	0.81 (0.75, 0.87)	22	<0.01	0.74 (0.69, 0.81)	31	<0.01
Case-témoins	0.78 (0.71, 0.86)	17	<0.01	0.69 (0.62, 0.77)	24	<0.01
Cohorte	0.89 (0.75, 1.05)	5	<0.01	0.89 (0.73, 1.09)	7	<0.01
Europe	0.75 (0.66, 0.84)	9	<0.01	0.84 (0.76, 0.93)	11	<0.01
Etats-Unis	0.80 (0.63, 1.00)	2	0.22	0.83 (0.64, 1.08)	4	0.03
Asie	0.92 (0.86, 0.98)	7	<0.01	0.56 (0.40, 0.79)	7	<0.01
Cas-témoins Asie	0.92 (0.86, 0.98)	5	<0.01	0.51 (0.30, 0.88)	5	<0.01
Cohorte Asie	0.90 (0.69, 1.18)	2	<0.01	0.67 (0.36, 1.22)	2	<0.01
<sup>1</sup> Les biais de publication de P obtenues lors des tests pendant les différentes études sont les suivantes : Œsophage, P=0,14 pour les légumes et p=0,40 pour les fruits ; estomac, P=0,35 pour les légumes et 0,86 pour les fruits.						
<sup>2</sup> Numéro de l'étude						
<sup>3</sup> Test d'hétérogénéité.						

**TABLEAU VIII : Estimation du Risque Relatif (RR) sur le cancer colorectal pour une augmentation de consommation de fruit et de légume de 100g/j<sup>1</sup> [20].**

	Légumes			Fruits		
	RR (95% CI)	n <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>	RR (95% CI)	n <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
<b>Toutes les études</b>	0.91 (0.86, 0.97)	46	<0.01	0.94 (0.90, 0.98)	31	<0.01
Case-témoins	0.87 (0.80, 0.95)	29	<0.01	0.93 (0.87, 0.99)	15	0.003
Cohorte	0.96 (0.90, 1.05)	17	0.13	0.96 (0.90, 1.01)	16	0.001
<b>Côlon</b>	0.91 (0.83, 1.00)	27	<0.01	0.94 (0.89, 1.00)	19	<0.01
Case-témoins	0.90 (0.78, 1.03)	17	<0.01	0.90 (0.82, 0.99)	10	0.002
Cohorte	0.91 (0.86, 0.96)	11	0.59	0.97 (0.91, 1.04)	9	0.003
<b>Rectum</b>	0.95 (0.80, 1.11)	9	0.01	—		
Case-témoins	0.75 (0.51, 1.08)	4	<0.01	—		
Cohorte	1.06 (0.90, 1.25)	5	0.32	0.88 (0.81, 0.96)	5	0.30 (non significatif)
<b>Hommes</b>	0.97 (0.89, 1.05)	15	<0.01	0.96 (0.87, 1.03)	12	<0.01
Case-témoins	0.91 (0.83, 1.00)	8	<0.01	0.91 (0.77, 1.08)	5	0.006
Cohorte	0.97 (0.89, 1.05)	7	0.37	1.03 (0.95, 1.11)	5	0.72 (non significatif)
<b>Femmes</b>	0.96 (0.86, 1.07)	18	<0.01	0.92 (0.87, 0.97)	15	0.10 (non significatif)
Case-témoins	0.95 (0.76, 1.17)	8	<0.01	0.90 (0.83, 0.98)	6	0.50 (non significatif)
Cohorte	0.96 (0.86, 1.07)	10	0.05	0.92 (0.87, 0.97)	9	0.15 (non significatif)
<b>Europe</b>	0.93 (0.83, 1.04)	17	<0.01	0.93 (0.85, 1.02)	4	0.10 (non significatif)
Case-témoins	0.91 (0.78, 1.07)	10	<0.01	0.95 (0.87, 1.04)	8	0.04
Cohorte	0.97 (0.87, 1.07)	7	0.52	0.94 (0.86, 1.02)	6	0.10 (non significatif)
<b>Etats-Unis</b>	0.92 (0.83, 1.00)	18	0.002	0.98 (0.90, 1.06)	9	<0.01
Case-témoins	0.79 (0.65, 0.96)	8	0.03	0.78 (0.68, 0.90)	4	0.57 (non significatif)
Cohorte	0.97 (0.88, 1.08)	10	0.03	0.98 (0.90, 1.06)	9	<0.01

<sup>1</sup>Les biais de publication de P obtenues lors des tests pendant les différentes études sont les suivantes : P = 0.46 pour les légumes et 0.39 for pour les fruits.

<sup>2</sup>Numéro de l'étude

<sup>3</sup>Test d'hétérogénéité.



**TABLEAU IX : Estimation du Risque Relatif (RR) des cancers du sein, du poumon, et de la vessie pour une augmentation fruit et de légumes de 100g/jour<sup>1</sup> [50]**

	Légumes			Fruits		
	RR (95% CI)	n <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>	RR (95% CI)	n <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
<b>Sein</b>						
<b>Toutes les études</b>	0.96 (0.94, 0.98)	20	0.89	0.99 (0.98, 1.00)	18	0.88
Cas-témoins	0.86 (0.78, 0.94)	10	<0.01	0.92 (0.84, 1.01)	8	<0.01
Cohorte	1.00 (0.97, 1.02)	10	0.99	0.99 (0.98, 1.00)	10	0.99
<b>Poumon</b>						
<b>Toutes les études</b>	0.89 (0.82, 0.93)	25	0.003	0.85 (0.78, 0.92)	35	<0.01
Cas-témoins	0.85 (0.77, 0.92)	14	0.006	0.83 (0.74, 0.94)	22	<0.01
Cohorte	0.92 (0.84, 1.07)	11	0.14	0.86 (0.78, 0.94)	13	<0.01
Hommes	0.84 (0.67, 1.06)	7	0.01	0.65 (0.51, 0.83)	12	<0.01
Femmes	0.87 (0.77, 0.97)	9	0.06	0.93 (0.82, 1.06)	11	0.005
<b>Vessie</b>						
<b>Toutes les études</b>	0.91 (0.82, 1.00)	6	0.12	0.81 (0.73, 0.91)	8	0.007
Case-témoins	0.90 (0.78, 1.03)	4	0.06	0.82 (0.70, 0.94)	5	0.004
Cohorte	0.92 (0.75, 1.14)	2	0.24	0.80 (0.65, 0.99)	3	0.13 (non significatif)
<sup>1</sup> Les biais de publication de P obtenues lors des tests pendant les différentes études sont les suivantes : Sein, P = 0.48 pour les légumes et 0.40 pour les fruits ; poumon, P = 0.18 pour les légumes et 0.12 pour les fruits ; vessie, P = 0.44 pour les légumes et 0.46 pour les fruits.						
<sup>2</sup> Numéro de l'étude						
<sup>3</sup> Test d'hétérogénéité.						

## ANNEXE 5 : Recrutement des sujets de l'European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC) [54]

Les participants à l'étude ont été recrutés dans la population générale, sauf en France (les femmes de l'assurance maladie pour les employés de l'école d'État), à Utrecht-Pays-Bas (femmes participant au dépistage du cancer du sein), Ragusa-Italie (donneurs de sang et de leurs conjoints) et à Oxford-Royaume-Unis (le groupe "health conscious", pour la plupart végétariens).

**TABLEAU X : Description de la cohorte de l'étude European Prospective Investigation into Cancer.**

**Table 1.** Description of the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort

Variables	No. of Women in Cohort	Person-Years	No. of Invasive Breast Cancer	Incidence Rate per 1000 Person-Years	
				Crude	Age-Standardized*
Country†					
France	67 718	432 150	1380	3.19	3.45
Italy	30 497	132 845	322	2.42	2.84
Spain	24 819	143 812	205	1.43	1.79
United Kingdom	52 150	243 535	452	1.86	2.85
the Netherlands	27 470	124 973	296	2.36	2.77
Germany	27 901	117 004	189	1.62	2.06
Sweden	26 225	196 926	478	2.43	2.89
Denmark	28 746	95 157	335	3.52	3.49
Age range at diagnosis, y					
<40		129 941	38	0.29	
40-49		334 067	575	1.72	
50-59		594 667	1711	2.88	
60-69		362 927	1145	3.15	
≥70		64 780	190	2.93	
All	285 526	1 486 402	3659	2.46	

\*Restricted to women aged 50 to 70 y, because this is the only age range that is common to all countries. Direct standardization, using the age distribution of the total population in 5-year age categories as the standard.

†Study centers per country. France: northeast, northwest, south, and south coast; Italy: Florence, Varese, Ragusa, Turin, and Naples; Spain: Asturias, Granada, Murcia, Navarra, and San Sebastian; United Kingdom: Cambridge, Oxford health conscious, and Oxford general population; the Netherlands: Bilthoven and Utrecht; Germany: Heidelberg and Potsdam; Sweden: Malmö and Limes; Denmark: Aarhus and Copenhagen. Greece and Norway were excluded because of the small number of cases accruing there from a short follow-up period.

**ANNEXE 6 : Nombre de cas de cancers chez les femmes et les hommes attendus dans l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) à la fin 1998 [54]**

**TABLEAU XI : Nombre de cas de cancers chez les femmes attendus dans l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) à la fin 1998 et connu d'International Agency for Research on Cancer (IARC) fin 1999.**

Pays	Centre	Estomac	Côlon-rectum	Poumon	Sein	Col utérin	Corps utérin	Tous les sites
<b>France</b>	Paris	22	138	45	521	74	99	1327
<b>Italie</b>	Florence	7	17	7	49	4	10	136
	Varese	6	17	6	60	5	10	154
	Ragusa	1	2	1	8	2	1	20
	Turin	2	5	2	19	2	3	50
<b>Espagne</b>	Oviedo	2	6	2	23	5	6	67
	Granada	2	6	1	20	3	5	59
	Murcia	2	7	1	23	4	6	63
	Pamplona	2	6	1	26	2	5	61
	San Sebastian	3	5	1	19	3	4	52
<b>Royaume-Uni</b>	Cambridge	8	40	35	111	9	17	333
	Oxford	6	31	26	131	15	15	332
<b>Pays-Bas</b>	Bilthoven	2	11	8	52	5	6	122
	Utrecht	9	45	26	127	7	22	346
<b>Grèce</b>	Athènes	4	7	5	28	5	5	86
<b>Allemagne</b>	Heidelberg	2	11	5	30	6	5	87
	Potsdam	3	13	6	35	7	7	106
<b>Suisse</b>	Malmo	12	56	30	172	11	39	503
	Umea	4	17	5	68	7	12	190
<b>Danemark</b>	Aarhus	2	16	18	43	6	11	142
	Copenhague	6	44	50	117	17	29	389
<b>Total</b>		107	499	280	1 683	195	315	4 624

**TABLEAU XII : Nombre de cas de cancers chez les hommes attendus dans l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) à la fin 1998 et connu de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) fin 1999.**

Pays	Centre	Estomac	Côlon-rectum	Poumon	Prostate	Tous les sites
<b>Italie</b>	Florence	5	7	11	2	49
	Varese	2	4	8	1	31
	Ragusa	2	3	6	1	24
	Turin	5	10	21	3	85
<b>Espagne</b>	Oviedo	4	6	16	2	65
	Granada	2	3	8	1	35
	Murcia	3	5	11	2	50
	Pamplona	8	8	14	5	84
	San Sebastian	8	9	19	3	96
<b>Royaume-Uni</b>	Cambridge	19	47	77	42	311
	Oxford	6	15	23	11	103
<b>Pays-Bas</b>	Bilthoven	6	12	24	6	92
<b>Grèce</b>	Athènes	5	6	25	4	78
<b>Allemagne</b>	Heidelberg	6	16	30	8	119
	Potsdam	6	16	30	9	118
<b>Suisse</b>	Malmo	17	50	48	90	383
	Umea	9	20	14	29	151
<b>Danemark</b>	Aarhus	4	17	28	9	120
	Copenhague	10	43	70	23	304
<b>Total</b>		127	297	483	251	2 298

## **ANNEXE 7 : Description du questionnaire utilisé dans l'étude EPIC [54].**

Les individus ont été conviés par mail à participer à l'étude. Dans certains cas (par exemple les donneurs de sang) la première invitation était par contact direct. Ceux qui ont accepté de signer un consentement ont reçu chez eux par mail un questionnaire à compléter sur le régime alimentaire et le style de vie. Les sujets de l'étude ont été convoqués au centre de collecte du sang (pour faire des prises de sang), des mesures anthropométriques ont été réalisés (taille, poids, mensurations, tour de hanche...).

Dans EPIC, les sujets sont contactés par groupe au début de l'étude et 3-4 ans après le recrutement pour obtenir des informations complémentaires sur certains facteurs du style de vie qui sont connues ou fortement soupçonnées d'être liées au risque de cancer. Ces facteurs sont par exemple, le tabagisme, la consommation d'alcool, activité physique, le poids, la menstruation, la grossesse ou la ménopause, prises d'hormones.... En outre, une série de questions a été ajoutée pour connaître les maladies que les sujets ont eues.

Un questionnaire supplémentaire put fournir des données sur 300 à 350 produits alimentaires dans chaque pays. Cette méthode a été utilisée dans sept pays. Un entretien sur l'alimentation, très semblable au questionnaire dans le contenu, est effectué par contact direct informatique. Cette méthode a été utilisée en Espagne et en Sicile (Ragusa) afin d'accroître la conformité. Le questionnaire de fréquence alimentaire est combiné à une K7 d'enregistrement. Cette méthode a été adoptée par les deux centres en Angleterre.

En plus des mesures alimentaires obtenus à partir de tous les sujets de l'étude, il a été décidé de mettre en œuvre dans l'EPIC une nouvelle approche méthodologique pour l'étalonnage des mesures alimentaires dans les pays afin de corriger pour un contrôle systématique une sur-ou sous-estimation des apports alimentaires sur un sous échantillon. Pour cela, une deuxième

mesure alimentaire sur 24H à été faite sur un échantillon aléatoire de 8 à 10% de la cohorte à l'aide d'un ordinateur .

Des méthodes statistiques ont été employées pour corriger les biais dans les estimations du Risque Relatif qui étaient dus à des erreurs de mesure systématique dans le questionnaire de base, rendant ainsi les estimations plus comparables entre les centres d'études.

## **ANNEXE 8 : Suivi des sujets de la cohorte EPIC [55]**

L'identification des cas de cancers survenus chez les cohortes EPIC est basée sur des registres du cancer dans six des pays participants (le Danemark, l'Italie, les Pays-Bas, Espagne, Suède et Royaume-Uni) et sur d'autres méthodes, comme les dossiers de l'assurance maladie, les registres du cancer et de la pathologie.

De plus un suivi actif des sujets de l'étude est effectué dans trois pays (France, Allemagne et Grèce). Les données de mortalité sont également collectées à partir du registre des cancers ou des registres de mortalité au niveau régional ou national.

Un groupe de travail créé en 1996 (Fin-Point Commission) a établi un protocole détaillé pour la collecte et la standardisation des données cliniques et pathologiques de chaque site de cancers (CIRC, non publié, 1998).

Le suivi est réalisé jusqu'au 31 Décembre 1998. Un délai d'au moins 18-24 mois après l'obtention complète des données de suivi est inévitable en raison de la complexité des procédures et pour vérifier les diagnostics. Ces procédures permettent d'obtenir des données de suivie complètes et fiables.

## ANNEXE 9 : Population de l'étude SU.VI.MAX [26] [83]

### Définition de l'échantillon

L'incidence des maladies cardiovasculaires et des cancers devait être suffisamment élevée dans les tranches d'âge choisies :

-La tranche d'âge allant de 45 à 60 ans à été retenue pour les hommes (un effet de l'intervention étant difficile à observer après 60 ans)

-Chez les femmes, vu l'âge relativement précoce auquel peuvent survenir les cancers du sein ou de l'utérus, la tranche d'âge retenue a été étendue entre 35 et 60 ans.

L'étude a inclus plus de femmes que d'hommes (sex-ratio H : F=0,60 car l'incidence des principales pathologies était plus faible chez les femmes.

Pour mettre en évidence des différences plausibles entre les cas et les témoins, l'échantillon devait être composé de 2 500 à 15 000 sujets suivis pendant huit ans (avec un risque de 1<sup>ère</sup> espèce  $\alpha$  de 5% et une puissance de 90%).



## **ANNEXE 10 : Questionnaires de suivi des sujets de l'étude SU.VI.MAX. [26] [83] [86] [87] [88]**

### Questionnaires « alimentaires » (pratiqués sur un sous échantillons)

Un enregistrement alimentaire (journal de 24 heures) a eu lieu tous les deux mois, soit six enregistrements par sujet et par an. Les jours choisis pour les enregistrements ont été répartis dans la semaine (week-end compris) afin d'améliorer la représentativité de la mesure des apports alimentaires.

Les sujets devaient enregistrer leur prise alimentaire dans le boîtier télématique, au fur et à mesure, ou bien à distance de ces prises. La saisie se faisait sur un mode conversationnel.

La journée alimentaire était découpée en sept périodes permettant de noter dans l'ordre chronologique ce que le sujet avait mangé au cours de chacune de ces périodes :

- Au réveil/petit déjeuner
- Dans la matinée, entre le petit déjeuner et le déjeuner
- Au repas de midi
- Dans l'après midi
- Au repas du soir
- Après le repas du soir avant le coucher
- Au cours de la nuit si le sujet s'est levé.

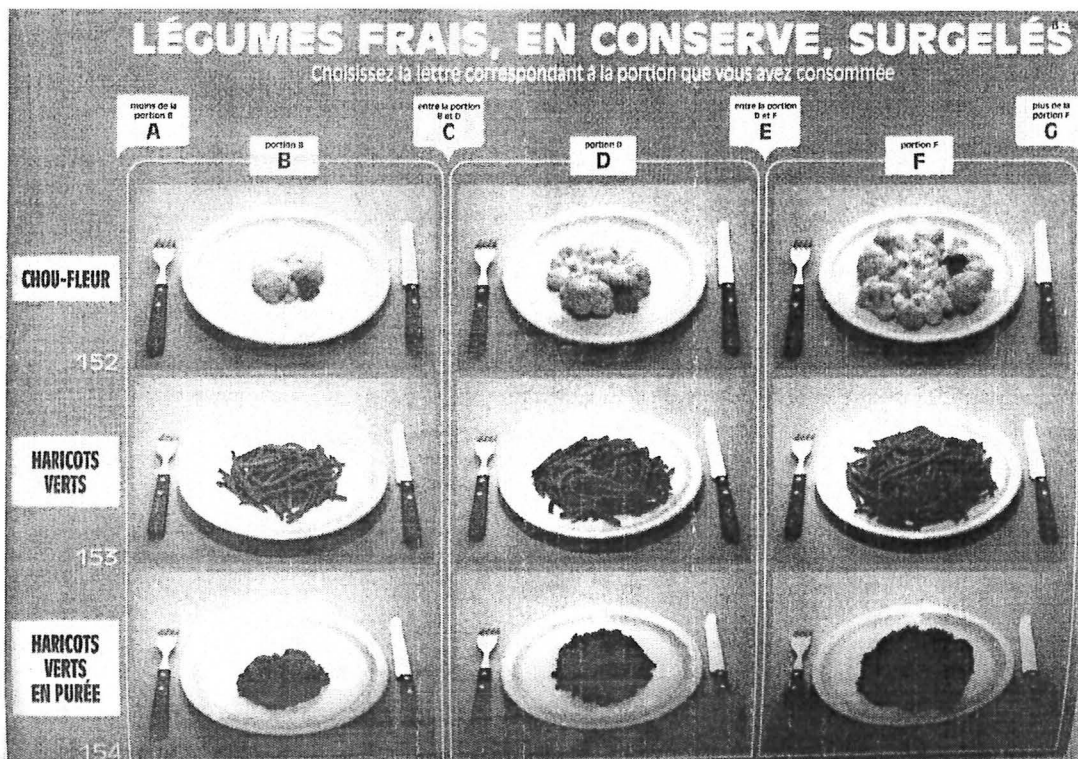
Pour chacune des périodes alimentaires, l'écran demandait systématiquement le lieu de la prise alimentaire :

- A domicile,
- Chez des amis, famille,
- Au restaurant, hôtel, café, fast-food,
- A la cantine, restaurant d'entreprise,
- Sur le lieu de travail hors restaurant d'entreprise,
- Dans la rue, jardin publique, pique-nique.

Le principe général du recueil était d'identifier les aliments puis de fournir des précisions spécifiques (mode de préparation ou de cuisson, origine ou mode de présentation des aliments, éventuels accompagnements et garniture).

Pour évaluer les quantités consommées, le sujet devait préciser pour la plupart des aliments le nombre de fois ou il s'était servi ainsi que la taille des portions.

Afin d'améliorer la qualité du recueil de données alimentaires individuelles, un manuel photo représentant 245 aliments ou contenants en différentes quantités ou volumes (validé par une étude spécifique) a été conçu (figure 6 et 7). L'utilisation de représentations iconographiques des aliments peut constituer une aide précieuse car une des sources majeurs d'erreurs est la difficulté à estimer les quantités consommées, notamment dans les méthodes par enregistrement (ou par interview).



Les données alimentaires collectées ont pu être converties en nutriments grâce à l'utilisation d'une table de composition des aliments (comprenant 923 aliments) développée pour l'étude. Cette table repose en grande partie sur la banque de données du Centre Informatique sur la Qualité des Aliments (CIQUAL)

## **ANNEXE 11 : Bilans biologiques, cliniques et paracliniques de l'étude SU.VI.MAX. [85]**

- **Bilan biologique [89]**

Une surveillance biologique par prélèvement de sang veineux à jeun a été réalisée lors de l'inclusion puis à 2, 5 et 7 ans d'étude.

### **Dosages immédiats sur tout échantillon**

Dosages de rétinol, de  $\beta$ -carotène, de vitamine E, de vitamine C, de Zinc et de Sélénium dans le but de déceler d'éventuels carences du fait de l'utilisation du placebo.

Bilan lipidique, glycémie, dosage de l'hémoglobine pour le dépistage de pathologies.

Dosages sanguins des hormones thyroïdiennes, des marqueurs de statut en fer, de la vitamine D... afin de développer certains protocoles satellite. Ces dosages ont permis de contrôler l'efficacité biologique de la supplémentation et d'estimer l'observance des volontaires.

Mesures réalisées sur un sous-échantillon dans le cadre d'une approche étiologique :

- Malondialdéhyde (MDA)
- Cu-ZN superoxyde dismutase
- Glutathion peroxydase
- Glutathion
- Thiols
- Anticorps anti protéines oxydées.

Ces marqueurs peuvent être en rapport avec les processus de cancérogénèse ou d'athérosclérose.

- **Bilan clinique et paraclinique [85]**

Un bilan clinique et paraclinique a été réalisé à 1, 3 et 7 ans d'étude. Il comprenait notamment un examen clinique complet, des mesures anthropométriques, un électrocardiogramme, une mesure de la pression artérielle, une mesure de l'acuité visuelles de près et de loi, une recherche de sang dans les selles par un test Hémocult (pour les plus de 45 ans), une mammographie (pour les femmes de plus de 50 ans), un frottis cervical (pour les femmes n'en ayant pas eu dans l'année).

- **Banque biologique [89]**

Les prélèvements sanguins obtenus lors des bilans ont permis de constituer, dès l'inclusion des sujets en 1994, une large banque de matériel biologique complétée en 1996-1999.

La finalité de la collecte et du stockage des échantillons biologiques est de s'assurer de pouvoir réaliser des analyses après plusieurs années de conservation.

L'intérêt de cette banque est lié au fait que, compte tenu de la surveillance prospective sur de nombreuses années, il est possible de disposer d'échantillons biologiques collectés bien avant que ne soient apparus les pathologies. Ces échantillons peuvent ainsi permettre de réaliser des études cas-témoins.

La conservation sous forme de paillettes conservées dans l'azote liquide à  $-196^{\circ}\text{C}$  a été retenue comme étant la solution la mieux adaptée aux objectifs de la banque biologique.

## ANNEXE 12 : Consommation de différents groupes d'aliments des sujets de l'étude SU.VI.MAX. [91]

**TABLEAU XIII : Consommation de différents groupes d'aliments (g/j) tout âge confondu, selon le sexe et la période (moyenne  $\pm$  écart type)**

Groupes d'aliments	Année	Hommes	Femmes
<b>Fruits</b>	1995-1996	232,5 $\pm$ 151,6	216,6 $\pm$ 125,3
	1997-1998	234,6 $\pm$ 149,2	215,3 $\pm$ 121,7
	1999-2000	245,6 $\pm$ 155,5	222,5 $\pm$ 125
	2001-2002	249,2 $\pm$ 160,4	230,3 $\pm$ 127,7
<b>Légumes</b>	1995-1996	241,5 $\pm$ 129	230,6 $\pm$ 114,6
	1997-1998	238,8 $\pm$ 125	225,6 $\pm$ 112,9
	1999-2000	243,1 $\pm$ 132,8	226,4 $\pm$ 112
	2001-2002	251,1 $\pm$ 123,5	242,4 $\pm$ 117,1
<b>Pains, céréales pomme de terre et légumes secs.</b>	1995-1996	295,8 $\pm$ 123,3	197,4 $\pm$ 84,9
	1997-1998	295,6 $\pm$ 118,1	195,8 $\pm$ 83,5
	1999-2000	289,4 $\pm$ 109,2	191,3 $\pm$ 81,3
	2001-2002	295,1 $\pm$ 118,3	190,4 $\pm$ 78
<b>Lait et produits laitiers</b>	1995-1996	260,4 $\pm$ 164,2	258,2 $\pm$ 163,5
	1997-1998	257,0 $\pm$ 163,7	253 $\pm$ 155,8
	1999-2000	259,7 $\pm$ 166,9	254 $\pm$ 57,9
	2001-2002	261,4 $\pm$ 169,2	250,8 $\pm$ 157,3
<b>Viandes, volailles produits de la pêche, œuf</b>	1995-1996	172,5 $\pm$ 65,1	127,6 $\pm$ 49,3
	1997-1998	163,7 $\pm$ 63,2	117,8 $\pm$ 48,9
	1999-2000	155,7 $\pm$ 59,9	114,4 $\pm$ 48,1
	2001-2002	151,5 $\pm$ 59,5	110,1 $\pm$ 48,2
<b>Matières grasses ajoutées</b>	1995-1996	25,6 $\pm$ 13,2	21,6 $\pm$ 10,7
	1997-1998	24,5 $\pm$ 13,1	20,3 $\pm$ 10,4
	1999-2000	22,8 $\pm$ 12,7	18,6 $\pm$ 10
	2001-2002	15,2 $\pm$ 11,7	12,8 $\pm$ 9
<b>Sucre et produits sucrés</b>	1995-1996	134,6 $\pm$ 92,6	113,9 $\pm$ 77,9
	1997-1998	133,8 $\pm$ 97,8	113,6 $\pm$ 82,8
	1999-2000	129,4 $\pm$ 86,6	110,1 $\pm$ 77,7
	2001-2002	129,9 $\pm$ 92,7	106 $\pm$ 69,4
<b>Boissons alcoolisées, g d'alcool par jour</b>	1995-1996	29,3 $\pm$ 24,2	11 $\pm$ 13,2
	1997-1998	31,2 $\pm$ 24,1	12 $\pm$ 13,7
	1999-2000	31,4 $\pm$ 23,6	12,2 $\pm$ 13,6
	2001-2002	30,5 $\pm$ 24,3	11,3 $\pm$ 12,6

Effectifs :

Hommes 1995-1996 : 2 731 ; 1997-1998 : 2005 ; 1999-2000 : 1458 ; 2001-2002 : 962

Femmes : 1995-1996 : 3665 ; 1997-1998 : 2600 ; 1999-2000 : 1729 ; 2001-2002 : 1073



# Serment

## des

### Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## DAGALLIER CECILE

**TITRE :** NUTRITION ET CANCER, LE POINT EN 2009.

**RESUME :** Depuis les années 80, de nombreuses études ont été effectuées afin d'évaluer le rôle de l'alimentation dans la prévention des cancers. Les antioxydants contenus dans les fruits et légumes (vitamine C, vitamine E, caroténoïdes, zinc, sélénium et polyphénols) sont responsables en majeure partie de cet effet. Les premières études ont mis en évidence une forte diminution du risque de cancer chez les personnes consommant beaucoup de fruits et de légumes. Vingt ans plus tard, les nouvelles études montrent une protection moins importante des fruits et des légumes. Les nouvelles techniques agricoles et l'alimentation actuelle pourraient-elles être en cause ? L'utilisation de compléments alimentaires antioxydants pourrait-elle pallier ce déficit ? Les études les plus récentes ont montré des résultats mitigés. Néanmoins, il est nécessaire de poursuivre les études pour confirmer ces résultats. Les compléments alimentaires doivent donc toujours être conseillés et délivrés prudemment avec un conseil alimentaire associé.

---

### **DISCIPLINE**

Santé Publique et Environnement

---

### **MOTS-CLEFS**

Nutrition ; Cancers ; Antioxydants ; Supplémentation

---

### **ADRESSE DE L'AUTEUR :**

4 allée de la Roseraie  
38240 MEYLAN