



HAL
open science

Les fruits et légumes et leurs actions dans la prévention du cancer colorectal

Marie-Sophie Valter

► **To cite this version:**

Marie-Sophie Valter. Les fruits et légumes et leurs actions dans la prévention du cancer colorectal. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01346089

HAL Id: dumas-01346089

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346089>

Submitted on 18 Jul 2016

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n°79

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 juin 2016 à Bordeaux

Par

Marie-Sophie VALTER

Née le 24 janvier 1990 à Colmar

LES FRUITS ET LEGUMES ET LEURS ACTIONS
DANS LA PREVENTION DU CANCER
COLORECTAL

Directeur de thèse

Madame Catherine CHEZE

Jury

Madame Catherine CHEZE

Maître de Conférence

Président

Monsieur Alain DECENDIT

Maître de Conférence

Assesseur

Monsieur Sylvain BERTHON

Docteur en Pharmacie

Assesseur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Docteur Catherine Chèze, pour m'avoir donné une chance en acceptant de diriger cette thèse. Je vous exprime ma sincère gratitude et je vous remercie de m'avoir aidé et encouragé dans l'organisation et la réalisation de mon travail.

Je remercie sincèrement les Docteurs Alain Decendit et Sylvain Berthon qui m'ont fait l'honneur d'accepter de me consacrer du temps et de porter leur jugement expert sur ce travail.

Monsieur Alain Decendit, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury au pied levé. Merci de votre gentillesse et de votre disponibilité.

Monsieur Sylvain Berthon, merci de m'assister dans cette grande aventure. Je n'imaginais que vous pour me soutenir, même si cela fait suite à une longue et périlleuse négociation.

A toute l'équipe de la Pharmacie Berthon-Lamarque au Pian Médoc : MERCI pour tout ce que vous m'avez appris, votre bienveillance et votre joie de vivre depuis toutes ces années. J'espère encore passer de longues années à vos côtés.

A mes amis : Charlotte, Claire, Delphine, Estelle, Florian, Laura, Léa, Marine, Mathieu, Pierre-Anthony, Thibaut... Merci de m'avoir motivé à faire cette thèse. Vous êtes de véritables amis, et faisons que notre amitié résiste au temps qui passe et aux kilomètres qui nous séparent.

Mes dernières pensées et non les moindres reviendront à ma famille. Papa, Maman, Papy, Mamy, et Clémence mon âme sœur, **MERCI** de votre amour inconditionnel, de votre patience, et surtout merci de votre soutien moral à toute épreuve, notamment ces derniers mois. Merci de m'avoir soutenu, durant toutes ses années, merci d'avoir toujours cru en votre « Ralou ».

A mon mari, Jean-Gabriel, tu es le socle qui m'a permis d'arriver là où je suis. Je n'ai pas de mot pour dire à quel point je t'aime et je te remercie.

A vous tous Merci !!

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

LE CANCER COLORECTAL

I. Epidémiologie.....	3
II. Anatomopathologie du côlon-rectum	4
II.1- Anatomie générale	4
II.2- Aspects pathologiques	7
II.2.1. Niveau macrologique.....	7
II.2.2. Niveau histologique	8
II.2.3. Extension	8
III. Facteurs de risque.....	10
IV. Carcinogénèse et hypothèse d'apparition	10
IV.1- Carcinogénèse.....	10
IV.1.1. Initiation	11
IV.1.2. Promotion	12
IV.1.3. Progression.....	12
IV.2- Physiopathologie.....	13
IV.2.1. Facteurs génétiques	14
IV.2.2. Facteurs nutritionnels	15
V. Signes cliniques et dépistage	16
V.1- Signes cliniques	16
V.2- Dépistage.....	17

DEUXIEME PARTIE

LA PLACE DES FRUITS ET LEGUMES DANS LE CANCER COLORECTAL

I.	Les bases de l'alimentation	19
I.1-	Les calories	19
I.2-	Les macronutriments	20
I.2.1.	Les protéines.....	20
I.2.2.	Les lipides.....	23
I.2.2.a.	Le cholestérol.....	23
I.2.2.b.	Les triglycérides	24
I.2.2.c.	Les acides gras	24
I.2.3.	Les glucides	29
I.2.3.a.	Classification biochimique des glucides	29
I.2.3.b.	Classification nutritionnelle	30
I.2.3.c.	Rôles et besoins énergétiques en glucides.....	31
II.	Les fruits et légumes : Généralités.....	34
II.1-	La consommation en France	34
II.2-	Composition des fruits et légumes.....	35
II.2.1.	Les vitamines	35
II.2.2.	Les minéraux.....	37
II.2.3.	Les phyto-microconstituants.....	39
III.	Les fruits et légumes : théories sur leurs actions dans le cancer colorectal	41
III.1-	Les fibres	41
III.1.1.	Définition	41
III.1.2.	Mécanisme d'action	43
III.1.2.a.	L'augmentation du volume fécal	43
III.1.2.b.	La fermentation bactérienne des fibres en AGCC	45
III.1.2.c.	La dilution des acides biliaires par les fibres	47

III.2-	Les microconstituants végétaux	48
III.2.1.	Les caroténoïdes dans le cancer colorectal.....	49
III.2.1.a.	Description	49
III.2.1.b.	Mécanisme d'action.....	49
III.2.2.	Les polyphénols dans le cancer colorectal	51
III.2.2.a.	Description	51
III.2.2.b.	Mécanisme d'action.....	51
III.2.3.	Les microconstituants des crucifères	52
III.2.3.a.	Description	52
III.2.3.b.	Mécanisme d'action.....	53
III.2.4.	Les microconstituants soufrés de l'ail	54
III.2.4.a.	Description	54
III.2.4.b.	Mécanisme d'action.....	54
III.3-	Vitamines et minéraux dans le cancer colorectal.....	56
III.3.1.	Les folates	56
III.3.2.	Le sélénium	57
III.3.3.	La vitamine D	58
III.3.4.	La vitamine E.....	59
IV.	Les fruits et légumes : les études sur leurs actions dans le cancer colorectal ...	60
IV.1-	Rappels théoriques sur les différentes études de recherche clinique	60
IV.1.1.	Les études cas-témoins	60
IV.1.2.	Les études de cohorte	62
IV.1.3.	Les essais contrôlés randomisés	63
IV.1.4.	Les méta-analyses	64
IV.2-	Les études sur les fibres alimentaires	65
IV.2.1.	Les études cas-témoins	65
IV.2.2.	Les études de cohorte	67
IV.2.3.	Les études randomisées contrôlées.....	71
IV.2.4.	Les méta-analyses	74

IV.2.5.	Synthèse	76
IV.3-	Les études sur les microconstituants végétaux	78
IV.3.1.	Les caroténoïdes	78
IV.3.2.	Les polyphénols	81
IV.3.3.	Les microconstituants des <i>Brassicaceae</i>	83
IV.3.4.	Les microconstituants soufrés de l'ail	86
IV.4-	Les études sur vitamines et minéraux	90
IV.4.1.	Les folates.....	90
IV.4.2.	Le sélénium	93
IV.4.3.	La vitamine D et le calcium	96

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.....	100
--------------------	-----

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AET : Apports énergiques totaux

AG : Acides gras

AGCC : Acides gras à chaîne courte

AGPI n-3 : Acides gras polyinsaturés oméga-3

AGPI n-6 : Acides gras polyinsaturés oméga-6

AMDS : Disulfure d'allyle méthyl

AMTS : Trisulfure d'allyle méthyl

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APC : Adenomatous Polyposis Coli

CCR : Cancer colorectal

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DADS : Disulfure de diallyle

DAS : Sulfure de diallyle

DATS : Trisulfure de diallyle

DHA : Acide docosahexaénoïque

DMBA : Di-méthyl benzanthracène

EPA : Acide eicosapentaénoïque

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

FOS : Fructooligosaccharides

GST : Glutathion S transférase

HDAC : Histones déacétylases

HDL : High density liprotein

IG : Index glycémique

IGF-1 :insuline growth factor

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

Kcal : Kilocalories

K-ras : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LDL : Low density liprotein

NF- κ B : Nuclear factor-kappa B

MMR : MisMatch Repair

OR : Odds ratio

PG : Prostaglandines

PNNS : Programme National Nutrition Santé

RCT : Randomized controlled trial

RR : Risque relatif

TPA : 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

TP53 : Tumor protein p53

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

VNR : Valeurs nutritionnelles de référence

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Estimation nationale de l'incidence de mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 (Source: INCa 2013 (2))	3
Figure 2 : Le Côlon (Source: Grays's Anatomy pour les étudiants (6)).....	5
Figure 3 : Couches du côlon et du rectum (Source: Société Canadienne du Cancer (8))	6
Figure 4 : Classification TNM du cancer (Source: INCa (2)).....	9
Figure 5 : Cancérogénèse (Source: Oliveira et Coll. (17)).....	13
Figure 6 : Transformation biochimique de l'acide linoléique (Source : Charbonnel et Coll. (40))	28
Figure 7 : la courbe des repères (Source : PNNS (48))	33
Figure 8 : Les études cas-témoins (Source: Université de Liège (119))	61
Figure 9 : Les études de cohorte (Source: Université de Montpellier (120)).....	62
Figure 10 : Les études randomisées (Source: Université de Liège (119))	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Manifestations et symptômes du cancer colorectal (Source : Oliveira et Coll. (15))	17
Tableau 2 : Les protéines dans les céréales (Source : Ministère Américain de l'Agriculture (33))	21
Tableau 3 : Les protéines dans les légumineuses (Source : Ministère Américain de l'Agriculture (33))	22
Tableau 4 : Répartition en lipides de quelques produits alimentaires courants (Source : Nutrition : principes et conseils (3e édition) (36))	26
Tableau 5 : Recommandations en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour (Source : ANSES (34))	27
Tableau 6 : Classification des glucides (Source : The European Food Information Council (44))	30
Tableau 7 : Fruits et Légumes les plus consommés en France (Source : Kantar Worldpanel ; INSEE (52))	34
Tableau 8 : Les vitamines (Source : Nutri-Facts et Guide des Vitamines (55,56))	36
Tableau 9 : Les minéraux (Source : The European Food Information Council et ANSES (44,57))	38
Tableau 10 : Principaux microconstituants des aliments d'origine végétale (Source: ANSES (59))	40
Tableau 11 : Caractéristiques fermentaires des fibres alimentaires (Source Eswaren et Coll. (71))	44
Tableau 12 : Les caroténoïdes dans les fruits et légumes (Source: Maiani et Coll. (87))	49
Tableau 13: Fibres et cancer colorectal -- résultats des études cas-témoins	65
Tableau 14 : Fibres et cancer colorectal -- résultats des études cas-témoins	67
Tableau 15 : Fibres et cancer colorectal -- résultats des études de cohorte	70
Tableau 16 : Fibres et cancer colorectal -- résultats des essais randomisés	74
Tableau 17 : Les fibres et le cancer colorectal -- résultats des études	76
Tableau 18 : Les effets des différents caroténoïdes (Source: Jung et Coll. (142))	79
Tableau 19 : Les risques relatifs d'apparition du cancer colorectal par quintile de l'apport en caroténoïdes (Source: Männistö et Coll. (143))	80
Tableau 20 : La consommation d'ail et le cancer colorectal dans plusieurs études épidémiologique (Source: Fleishauer et Coll. (152))	87
Tableau 21 : Les folates et le risque relatif de cancer colorectal dans différentes études épidémiologiques (Source: Sanjoaquin et Coll. (159))	92

INTRODUCTION

Depuis quelques décénies, les recherches concernant l'impact du régime alimentaire sur la santé de l'homme, se sont multipliées. Si ces études concernent les facteurs nutritionnels engendrant l'apparition et le développement de maladies chroniques (cancer, diabète, obésité, hypertension...), elles s'intéressent également et de plus en plus aux nutriments pouvant, au contraire, avoir un rôle de prévention pour ces mêmes maladies.

L'importance des facteurs environnementaux dans la survenue de cancers, a été suggérée par l'existence d'une forte corrélation entre l'augmentation de l'incidence de ces maladies (principalement de la sphère digestive) et le développement industriel de certains pays initialement à faible risque. (1)

Par sa fréquence et sa gravité, le cancer colorectal constitue un véritable problème de santé publique dans le monde et essentiellement dans les pays industrialisés. Malgré les progrès récents des immunothérapies et autres chimiothérapies, le taux de survie après 5 ans n'est que de 57%.

En France, le cancer colorectal se situe au troisième rang des cancers les plus fréquents. Responsable de plus de 17 000 décès par an, il est pourtant le cancer le plus facilement diagnostiqué. (2)

Toutefois, dès les années soixantes, des chercheurs ont constaté une baisse de la mortalité dans les pays, dont le régime alimentaire est plus riche en fruits et légumes. (3)

Des études plus poussées sur l'impact protecteur de ces aliments sont donc opportunes.

Parmi les diverses sources alimentaires, les scientifiques s'intéressent donc tout particulièrement aux fruits et légumes (à titre d'exemple, en France les recommandations émanant du Programme National Nutrition Santé « manger au moins cinq fruits et légumes par jour » sont connues de tous).

En effet, les fruits et légumes contribuent à la santé, grâce à la variété de macronutriments (spécialement les fibres), vitamines, minéraux, et phytonutriments, qu'ils contiennent.

Dans ce contexte, l'objet de ce travail est de chercher à déterminer, si les fruits et légumes possèdent une action protectrice permettant de prévenir l'apparition du cancer colorectal.

La thèse est présentée en deux grands chapitres.

Après avoir exposé la situation du cancer colorectal en France, la première partie consiste essentiellement à le définir et à présenter ses aspects anatomopathologiques, sa cancérogénèse et les différents signes cliniques associés.

La deuxième partie est consacrée à la place des fruits et légumes dans la prévention du cancer colorectal. Les bases d'une alimentation normale et saine sont abordées. Ce développement, permet une analyse des différentes théories traitant des constituants des fruits et légumes, étayé par les différentes études épidémiologiques disponibles à ce jour.

PREMIERE PARTIE

LE CANCER COLORECTAL

I. Epidémiologie

Le cancer colorectal est le cancer le plus diagnostiqué en Europe et une des principales causes de mortalité cancéreuse au monde.

Selon l'Institut National du Cancer, plus de 40 000 nouveaux cas par an de cancers colorectaux sont dépistés en France. En 2012, 42 152 cas ont été recensés et sur 100 malades, 55 étaient des hommes. Le cancer colorectal est plus fréquent chez l'homme avec un sex ratio de 1,2. L'âge moyen de diagnostic est d'environ 70 ans mais le risque apparaît vers l'âge de 45 ans. (2)

Le cancer colorectal est particulièrement redoutable. Il est le deuxième cancer le plus mortel, après le cancer du poumon. En 2012, il est estimé à 17 722, le nombre de décès dus au cancer colorectal et une survie à cinq ans tous stades confondus, aux alentours de 50%.

Cependant, depuis 1980, le taux de mortalité par cancer colorectal a significativement diminué. Une baisse des décès de 33% chez l'homme et de 37% chez la femme est observée (Figure 1).

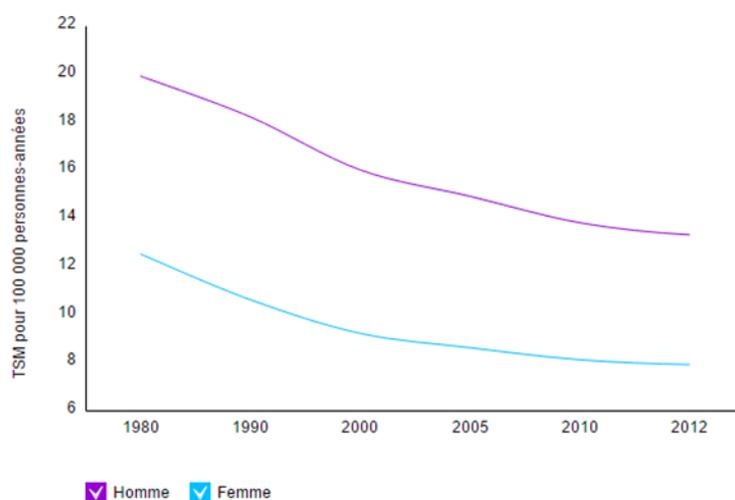


Figure 1 : Estimation nationale de l'incidence de mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 (Source: INCa 2013 (2))

Malheureusement, ces taux pourraient baisser. En effet, selon une étude de l'institut de veille sanitaire (InVS), réalisée entre 2009 et 2013, le taux de participation au dépistage organisé chez les personnes entre 50 et 74 ans, n'a cessé de baisser. Il était de 33,8% en 2009 contre 31,7% fin 2012. (4)

Plus précisément, toujours selon l'InVS, en Aquitaine, le taux de participation au dépistage du cancer colorectal en 2012-2013 était de 31,50%, contre 43,70% en Alsace par exemple. (5)

II. Anatomopathologie du côlon-rectum

II.1- Anatomie générale

Le côlon s'étend de la valvule iléocœcale jusqu'au rectum. Il commence dans la fosse iliaque droite pour finir dans la fosse iliaque gauche. (6)

Quatre segments se distinguent : à droite, le côlon ascendant débutant par l'appendice et le caecum (organe qui relie l'intestin grêle au côlon). Il se poursuit sous le foie par le côlon transverse pour finir à gauche en côlon descendant puis sigmoïde, relié au rectum (Figure 2).

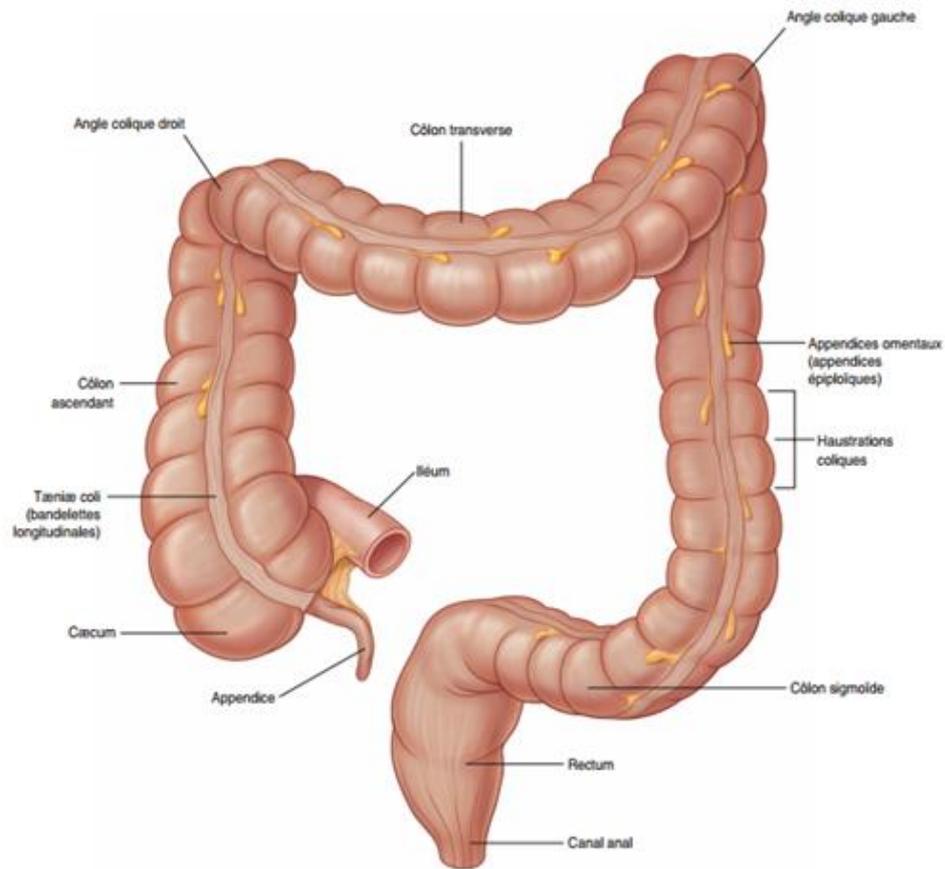


Figure 2 : Le Cœlon (Source: Grays's Anatomy pour les étudiants (6))

Le cœlon mesure environ 1,50 mètres contre 15 centimètres pour le rectum. Le diamètre du cœlon varie en fonction des différents segments, ainsi le diamètre interne du cœlon ascendant (ou droit) est plus grand que celui du cœlon descendant (gauche). Cette caractéristique est importante car cela explique le diagnostic parfois tardif des cancers du cœlon ascendant qui obstruent la lumière colique plus tardivement.

Le cœlon et le rectum sont constitués de différentes tuniques, formant des couches aux caractéristiques précises (Figure 3). (7)

Couches du côlon et du rectum

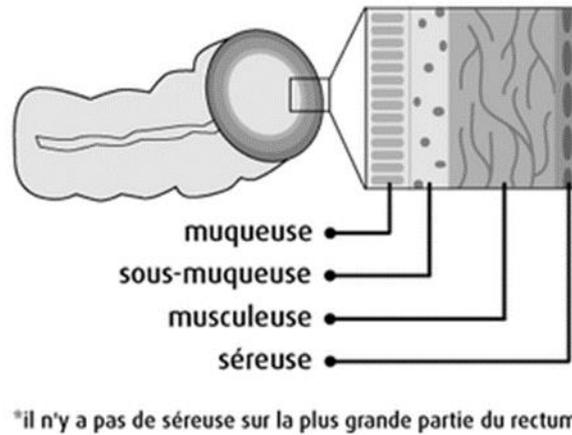


Figure 3 : Couches du côlon et du rectum (Source: Société Canadienne du Cancer (8))

La muqueuse interne permet des échanges essentiels entre la lumière intestinale et l'intestin. Elle est constituée de cryptes ou glandes de Lieberkühn. L'épithélium de ces cryptes est notamment composé de cellules caliciformes, mucosécrétantes.

Cette muqueuse interne est recouverte de la sous-muqueuse, où se retrouve le tissu conjonctif, les glandes, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que les nerfs.

Finalement, la couche musculuse, constituée de cellules musculaires lisses, permet les mouvements du côlon et donc l'évacuation des fèces. (9)

Le revêtement externe du côlon est la séreuse.

Le côlon abrite le microbiote intestinal. Son abondance et sa diversité en font un lieu essentiel de métabolisme et de fermentation, permettant ainsi de récupérer de l'énergie via des glucides non absorbés par l'intestin grêle. Les acides gras volatiles, issus des fermentations, y sont aussi réabsorbés.

Cependant, le rôle principal du côlon (et du rectum), est de réabsorber l'eau et les électrolytes des aliments ingérés et partiellement traités par l'intestin grêle. Cela permet une déshydratation progressive de ces effluents, qui petit à petit se transforment en résidus à la consistance semi-solide que l'on appelle « matières fécales ».

Les cellules caliciformes des glandes de Lieberkühn produisent aussi un mucus qui facilite l'évacuation des fèces du tube digestif vers le gros intestin (côlon et rectum). La couche musculieuse permet un péristaltisme afin de faire progresser les selles jusqu'au rectum.

II.2- Aspects pathologiques

II.2.1. Niveau macrologique

Des excroissances se développent fréquemment à la surface des muqueuses colique et rectale. Ces tumeurs bénignes ou polypes font saillis dans la lumière colique.

Il existe différents types de polypes. Certains n'évolueront pas et resteront bénins (polypes inflammatoires, polypes hyperplasiques...). D'autres sont susceptibles de se Cancériser, ce sont des adénocarcinomes. Ils se développent notamment à partir des glandes de Lieberkühn. (10) Plus de 95% des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes.

Les cellules de la muqueuse interne se multiplient très rapidement, il en résulte un renouvellement de l'épithélium en 3 à 6 jours. Lorsque le système se reproduit si rapidement, les risques d'erreurs de réplication sont augmentés. Grâce aux divers « systèmes de réparation » de l'ADN, tous les adénomes ne se transforment pas en cancer et ces anomalies de réplication sont en général sans conséquences.

Pourtant, parfois des gènes plus importants que d'autres, peuvent-être touchés. Le contrôle cellulaire peut alors être endommagé et le processus de Cancérogénèse enclenché. (6)

II.2.2. Niveau histologique

Les adénomes naissent, pour la plupart, de la multiplication anormale des cellules mucosécrétantes des glandes de Lieberkühn. L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne. Il est possible de classer ces adénomes en fonction de leur degré de différenciation avec le tissu normal. Trois degrés de dysplasie sont recensés : bas grade, modéré et haut grade (bien différencié). (9)

De nombreuses personnes ont des polypes, mais des estimations montrent que seulement 5% se développeront en cancer invasif.

Il existe trois principaux types histologiques d'adénomes (10) :

- Les *adénomes tubuleux* sont les plus petits polypes mais aussi les plus nombreux (75% des cas). Ils se retirent facilement lors d'une coloscopie et se cancérisent rarement lorsqu'ils sont de petite taille.
- Les *adénomes vilieux* quant à eux, représentent 5% des adénomes. Ils ont un aspect velu et sont des proliférations digitiformes. Ils peuvent facilement grossir et des signes de malignité sont présents dans 40% des cas.
- Finalement, les *adénomes tubulo-vilieux* associent les deux formes de prolifération et sont présents dans 20% des cas. Le risque de cancérisation est aussi intermédiaire entre les deux autres formes d'adénomes. (11)

Une éradication systématique des adénomes formés, entraîne une réduction de l'incidence du cancer colorectal de 85 à 90% par rapport au nombre de cancers attendus. (12) (13)

Le cancer colorectal se développe préférentiellement à partir d'une lésion (maladie inflammatoire types MICI, polypose familiale ou adénomes). Les cancers les plus rencontrés se sont développés à partir d'un adénocarcinome Lieberkühnien.

II.2.3. Extension

Le risque de cancérisation des adénomes est d'autant plus élevé, qu'il est fonction :

- Du degré de dysplasie (haute différenciation)
- De l'histologie de l'adénome (vilieuse ou tubuleuse)
- Mais aussi de la taille de la tumeur (>1 cm) (9) (14) (11)

Au départ, seule la muqueuse interne est touchée, cela caractérise le cancer « in situ ». Puis, avec le temps, les cellules cancéreuses qui étaient localisées, se multiplient et si rien n'est fait, la tumeur grossit et s'étend petit à petit. L'extension se fait en profondeur et peut aller jusqu'à la séreuse.

La conférence de Consensus recommande d'utiliser trois critères pour évaluer l'étendue d'un cancer colorectal, c'est la classification TNM (Tumor, Nodes and Metastases). (15) Le premier critère est la taille et la profondeur de la tumeur. Puis, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints sont évalués. Les ganglions lymphatiques se situent dans la graisse qui entoure le côlon et le rectum. Ils seront atteints lorsque les cellules cancéreuses s'échappent de leur point de départ.

Finalement, le troisième critère est la présence ou non de métastases. Lors d'un cancer colorectal, les organes les plus touchés par les métastases sont le foie, les poumons et le péritoine.

Les chances de survie du cancer colorectal dépendent du stade de la maladie lors du diagnostic. (12) Jusqu'à 90% des personnes malades survivent au-delà de cinq ans, lorsque seule la paroi intestinale est touchée. Lorsque les ganglions sont affectés, ce taux de survie à cinq ans redescend à 50% en moyenne, voire inférieur à 10% lorsque des métastases sont présentes (Figure 4).

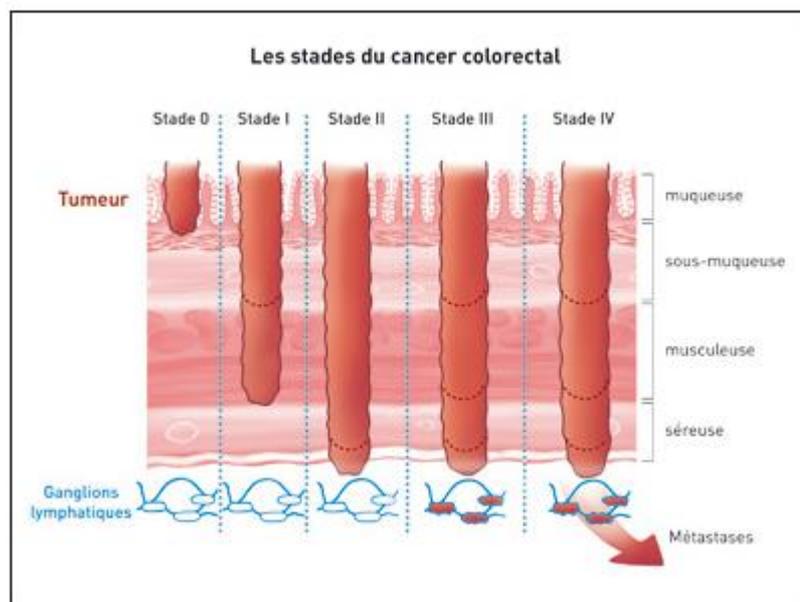


Figure 4 : Classification TNM du cancer (Source : INCa (2))

III. Facteurs de risque

Il a été établi que dans les pays occidentaux, plus de 80% des cancers colorectaux se développent sur des lésions préexistantes. (16)

Au fil des études, les experts se sont aussi aperçus que l'environnement avait un impact sur la cancérogénèse colorectale. Ainsi les principaux facteurs de risques sont l'âge, le surpoids et l'obésité, le tabac, l'alimentation, le manque d'activité sportive, mais aussi, la présence de polypes, les maladies inflammatoires du côlon, les antécédents personnels et familiaux tels que certaines mutations. 5% des cancers colorectaux seraient héréditaires.

Certains de ces facteurs de risque, tel que l'âge, ne peuvent pas être changés ; d'autres, comme l'alimentation, nécessite une stratégie de prise en charge éducative du public. (12)

IV. Carcinogénèse et hypothèse d'apparition

IV.1- Carcinogénèse

La pathogénicité de la majorité des cancers colorectaux est aujourd'hui bien comprise. La cancérogénèse représente un modèle multi-étape cancérisée par l'apparition d'une accumulation de mutations dans des gènes clés, responsables de la transformation d'une cellule colique normale en cellule cancéreuse. Ces altérations atteignent les gènes suppresseurs de tumeurs APC (Adenomatous Polyposis Coli) et TP53, mais aussi les proto-oncogènes K-ras, gènes qui favorisent le développement du cancer. (12)

D'un point de vue macroscopique, ces changements moléculaires contribuent au développement de polypes, puis petit à petit de carcinomes invasifs.

Des études *in vitro* conduites sur des animaux de laboratoires, ont permis aux chercheurs de conclure que la pathogénicité néoplasique était très complexe et qu'elle pouvait être divisée en trois stades. C'est en 1947 que Berenblum et Shubik décrivent pour la première fois ce concept de cancérogénèse en trois étapes : la phase d'initiation et les phases de promotion et progression.

Des changements dans la structure du génome ont lieu lors des trois phases de développement néoplasique. (17,18) (Figure 5)

IV.1.1. Initiation

L'initiation est la première étape de la cancérogénèse. Elle correspond à l'apparition d'une lésion détectable et irréversible de l'ADN due à l'exposition à un carcinogène environnemental ou endogène (stress oxydatif par exemple).

En 1947, Berenblum et son équipe l'ont démontré par l'application sur les cellules de la peau d'une souris, d'un agent chimique mutagène, le DMBA (di-méthyl benzanthracène). Cela a eu par conséquence une mutation du génome de l'animal. Plus précisément, sont observés des mutations localisées du proto-oncogène K-ras générant une hyper-activation de ce gène, une multiplication anormale de cellules et une non-réponse à leur environnement. A ce stade, la modification du génome peut être sans conséquence détectable et peut même rester imperceptible jusqu'au décès de l'animal.

Les oncogènes sont des gènes qui lorsqu'ils sont activés, favorisent l'apparition d'un phénotype tumoral à des cellules normales. Leur activation peut être naturelle (par mutation) ou artificielle (en laboratoire). Beaucoup de ces gènes contrôlent la prolifération cellulaire telle que la protéine K-ras.

Les oncogènes ras dépendent appartiennent à la famille des protéines G qui sont impliquées dans le transfert de signaux de croissance. Si le gène est hyper-activé, la protéine G est hyper synthétisée et il en résulte un signal de croissance continue.

Cependant, à ce stade de la cancérogénèse, les gènes suppresseurs peuvent encore exercer leur fonction cellulaire en bloquant la prolifération cellulaire lorsque des anomalies de l'ADN sont détectées. Les gènes de réparations qui codent pour des enzymes de réparation de l'ADN permettent aussi d'échapper au processus de cancérogénèse.

D'un point de vue phénotypique, la cellule mutée en phase initiale est similaire aux cellules « normales », de départ. Elle a subi des mutations induisant des proliférations cellulaires mais n'a pas encore subi de différenciation.

Lors de cette phase d'initiation, certains facteurs comme l'alimentation ou l'activité physique peuvent agir sur ces gènes de réparation en stimulant les enzymes qui en découlent.

IV.1.2. Promotion

La phase de promotion de la cancérogénèse a lieu lorsqu'il y a une exposition prolongée, répétée ou continue, à un nouvel agent appelé 'promoteur'. La substance va alors stabiliser la mutation et provoquer une désorganisation tissulaire. Une substance promotrice n'interagit pas avec l'ADN sans avoir été activée par métabolisation.

Cette phase a aussi été mise en évidence par les travaux de Berenblum qui a appliqué un promoteur, le TPA (un diterpène, ester phorbol) sur des rongeurs. Après étude des résultats, il a observé que ce promoteur stimulé l'expression phénotypique des gènes mutés lors de la phase d'initiation.

Les promoteurs sont des activateurs des gènes modifiés. En fonction des gènes touchés, le contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire peuvent être perturbés.

La promotion est une phase réversible. Lorsqu'il n'y a plus de stimulation par le promoteur, on observe une régression de la prolifération cellulaire.

A ce stade-là de la cancérogénèse (initiation et promotion), il peut encore exister une balance entre l'apoptose cellulaire et la prolifération.

IV.1.3. Progression

Enfin lors de la progression, nous assistons au passage des cellules précancéreuses aux cellules malignes par d'autres modifications génétiques. La balance est modifiée. Cette phase est secondaire à l'acquisition de propriétés de multiplication non contrôlées. (Figure 5)

C'est l'ensemble de ces trois étapes de modifications génomiques qui assure la génération d'un cancer. La progression est d'ailleurs caractérisée par l'irréversibilité,

l'instabilité génétique, une croissance accélérée avec invasion tissulaire rapide et des changements morphologique, métabolique et biochimique caractéristiques des cellules.

La cellule cancéreuse prolifère désormais sans les contraintes normalement imposées. Plus les cellules prolifèrent, plus l'instabilité génétique apparaît.

Finalement, l'angiogenèse est essentiel au développement néoplasique et son inhibition rapide doit être établie pour retarder le développement du cancer.

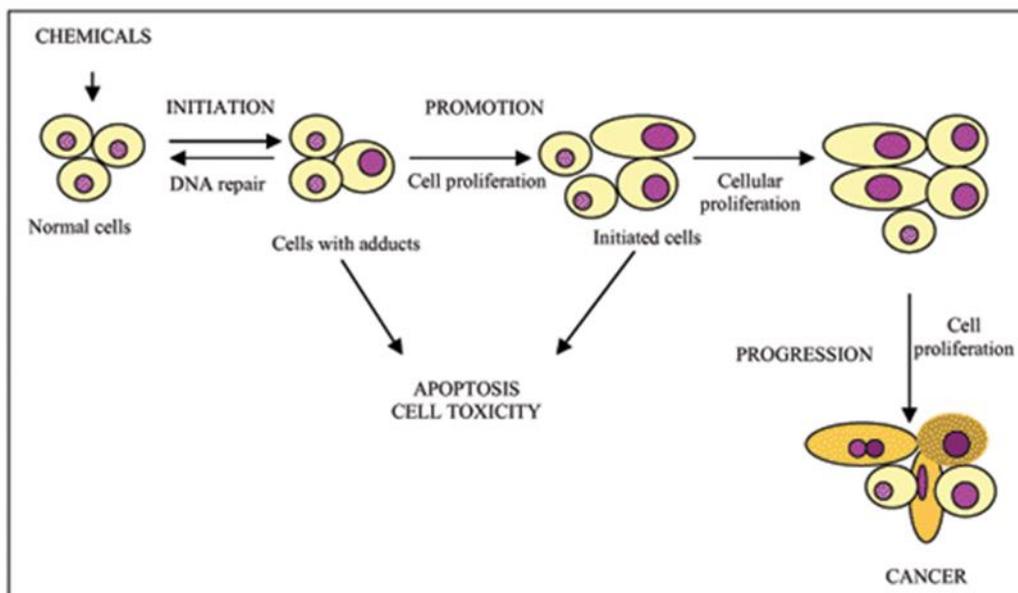


Figure 5 : Cancérogénèse (Source : Oliveira et Coll. (17))

IV.2- Physiopathologie

Il est établi que plus de 60% des cancers colorectaux sont des carcinomes évoluant sur des lésions préexistantes, majoritairement des polypes, mais aussi des lésions de colites inflammatoires. (16,19,20) De plus, pratiquer une polypectomie coloscopique a montré une réduction significative de l'incidence des cancers colorectaux. (12)

85% des cas de cancers colorectaux sont dits « sporadiques », et la principale cause de formation de polypes reste incertaine. De nombreuses études ont entrepris d'identifier des relations des causes à effets entre l'apparition de polypes (puis de carcinomes) et les habitudes alimentaires de patients. (16)

Il faut aussi savoir que 15% des cancers colorectaux sont dus à des facteurs indépendants de notre volonté, des facteurs génétiques. En effet, parfois une mutation génétique se déroule lors de la division des cellules germinales, alors la transmission se fait à l'organisme après la fécondation. Cette anomalie transmissible devient responsable de la prédisposition aux tumeurs digestives.

IV.2.1. Facteurs génétiques

Les syndromes de cancers colorectaux héréditaires (tels que le cancer colorectal héréditaire sans polypose, la polypose recto-colique familiale etc.) apparaissent après des mutations de la lignée germinale qui prédisposent l'épithélium à développer de nombreux polypes, on parle d'altérations constitutionnelles. Cela est fréquemment dû à une hyperstimulation de proto-oncogènes (activation mitotique) ou à l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs. (13)

- **Polypose recto-colique familiale**

C'est la plus fréquente des polyposes (80%) mais la moins à risque de développer des cancers. Il s'agit d'une mutation autosomique dominante, mutation inactivatrice du gène APC (Adenomatous polypis coli) localisé sur le bras long du chromosome 5, qui est responsable des polypes colorectaux se développant dans cette affection. La protéine APC a un rôle de dans la suppression de tumeurs (contrôle de la prolifération cellulaire). (21)

Notons aussi que la mutation APC joue aussi un rôle dans la prédisposition aux formes sporadiques du cancer colorectal.

- **Cancer colorectal héréditaire sans polypose ou syndrome de Lynch (22)**

Dans le cancer colorectal héréditaire sans polypose, l'apparition de polypes est associée à un défaut du système de réparation des mésappariements de l'ADN. C'est une mutation du gène MMR (MisMatch Repair) qui est reconnue. La mutation est autosomale dominante et augmente la prédisposition au cancer colorectal.

La prise en charge des personnes prédisposées comprend un suivi strict avec une coloscopie tous les 2 ans, à partir de 20 ans.

IV.2.2. Facteurs nutritionnels

La formation de polypes puis leur virage malin semblent aussi être favorisés par la nutrition. Pour simplifier, ce sont les régimes riches en viande et pauvres en légumes qui sont ciblés. Cela pourrait expliquer la fréquence plus élevée des cancers colorectaux dans les pays industrialisés. (23)

Dès les années 1960, Burkitt établissait des relations entre le régime et les troubles du transit. Il a démontré que les régimes pauvres en fibres ralentissaient le transit colique et par conséquent augmentaient la présence de composants cancérogènes dans l'intestin. Ces cancérogènes qui exercent leurs effets sur l'épithélium de la muqueuse interne, seraient générés par l'activité bactérienne des matières fécales. (13)

Plus récemment, les effets des différents régimes sur le développement du cancer, ont été étudiés par l'EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). C'est une étude européenne de cohorte prospective de relations entre l'alimentation et le cancer qui est coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).(13) (23)

De même, des preuves épidémiologiques montrent que l'obésité est un facteur de risque du cancer colorectal. Il semblerait que l'hyperinsulinémie jouerait un rôle de promoteur dans la cancérogénèse. Les cellules coliques devenues malignes ont des récepteurs à l'IGF-1 (insuline growth factor) qui peuvent être activés dans l'hyperinsulinémie. A l'inverse, une activité physique régulière réduirait par trois le risque de cancer colorectal. (24)

La consommation de protéines augmenterait aussi ce risque, et notamment les viandes rouges. (25) La charcuterie, grasse et traitée à l'aide de nitrites (dérivés mutagènes) peut aussi nuire.

La consommation chronique d'alcool est aussi incriminée avec un risque relatif de 1,2 de cancer au-delà de 40 g/jour. (12,16) L'alcool pourrait stimuler la croissance de l'adénome. De même, pour le tabac.

V. Signes cliniques et dépistage

V.1- Signes cliniques

Les signes cliniques et symptômes du cancer colorectal dépendent de la région anatomique touchée. Ils dépendent aussi de paramètres physiologiques et cliniques tels que la taille de la tumeur, sa profondeur et l'étendue de sa propagation. (12,16)

Les signes cliniques du cancer colorectal sont des changements du transit intestinal avec notamment l'obstruction intestinale, des saignements (hématochézies et entérorragies) ou encore des changements systémiques avec une perte de poids par exemple. Cependant, les premiers stades du cancer sont souvent asymptomatiques et lorsque les symptômes apparaissent, ils ne sont pas spécifiques du cancer colorectal.

Une étude menée sur 749 patients atteints de cancer colorectal (460 patients atteints de cancer du côlon et 289 patients atteints d'un cancer du rectum), par une équipe du centre hospitalo-universitaire de Sao Paulo au Brésil, a démontré que (Tableau 1) :

- Pour les personnes avec un cancer du côlon, les symptômes les plus fréquents étaient l'obstruction intestinale (10% des cas), les saignements (8,91%), et les douleurs abdominales (8,26%)
- Parmi ceux qui avaient contractés un cancer du rectum, les signes étaient beaucoup plus marqués avec des saignements dans 32,17% des cas, des diarrhées (14,53%) et une perte de poids (8,99%).

Tableau 1 : Manifestations et symptômes du cancer colorectal (Source : Oliveira et Coll. (15))

	Côlon		Rectum	
	Fréquence (n)	Pourcentage (%)	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Saignements	41	8,91	93	32,17
Douleurs abdominales	38	8,26	10	3,46
Diarrhées	22	4,78	42	14,53
Occlusion intestinale	46	10	13	4,49
Perte de poids	21	4,56	26	8,99
Selles en « ruban »	6	1,30	6	2,07
Inflammation intestinale	6	1,30	0	0
Anémie	7	1,52	0	0

V.2- Dépistage

Le cancer colorectal reste aujourd'hui un des cancers les plus mortels au monde, et pourtant détecté à temps, il se guérit dans 9 cas sur 10. Ce cancer constitue donc une priorité du plan cancer 2014-2019 du ministère des Affaires sociales et de la Santé et l'Institut national du cancer qui consacrent trois mesures aux programmes de dépistage organisés des cancers (26) :

- Mesure 14 : Lutter contre les inégalités d'accès et recours au dépistage
- Mesure 15 : Améliorer la structuration du dispositif des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers
- Mesure 16 : Impliquer le médecin traitant dans les programmes nationaux de dépistage et garantir l'égalité d'accès aux techniques les plus performantes sur l'ensemble du territoire

Le dépistage organisé du cancer colorectal a été mis en œuvre en 2009 et s'adresse aux hommes et femmes entre 50 et 74 ans. (27)

95% des cancers colorectaux se déclarent après 50ans, c'est pourquoi, à partir de cet âge, et ce tous les deux ans, il est recommandé de participer à un dépistage via un test de recherche de sang occulte dans les selles. Jusqu'à présent, le test de référence était

Hemocult II®. Il était distribué au domicile de chaque français à partir de 50 ans, simple et se pratique chez soi. Cependant, depuis plusieurs années, l'Académie nationale de Médecine et la Haute Autorité de Santé recommandent plutôt l'utilisation des tests immunologiques. Ils ont ainsi remplacé depuis mai 2015 les tests Hemocult II®.

Ces tests immunologiques ont l'avantage d'être plus efficaces avec la détection de 2 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés. Ils sont aussi plus sensibles et dépistent des lésions plus précoces. Moins contraignant que leur prédécesseur avec un seul prélèvement de selles contre six avec les tests au gâïac, ils devraient ainsi contribuer à l'amélioration de la participation au dépistage organisé du cancer colorectal encore faible (31%).

Ces tests immunologiques reposent sur la détection de la présence d'hémoglobine humaine dans les selles. Pour cela, ils utilisent des anticorps monoclonaux ou polyclonaux, spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine.

En pratique, le prélèvement est ensuite envoyé à un centre d'analyses qui transmet alors les résultats à la personne, à la structure de gestion et au médecin généraliste.

- En cas de test négatif (pas de présence de sang - 97 à 98 % des cas), la personne est invitée à renouveler le test dans deux ans ;
- Dans le cas où le test est positif (2 à 3 % des cas), le médecin généraliste prescrit une coloscopie pour confirmer ou infirmer la suspicion de lésion cancéreuse.

La coloscopie est le moyen le plus fiable pour diagnostiquer un polype ou un cancer, mais n'est proposée d'emblée qu'aux personnes à risque élevé ou très élevé, en présence de symptômes ou à l'issue d'un test de recherche de sang dans les selles positif. (16)

DEUXIEME PARTIE

LA PLACE DES FRUITS ET LEGUMES DANS LE CANCER COLORECTAL

I. Les bases de l'alimentation

Une alimentation équilibrée se doit d'apporter à l'organisme les macronutriments essentiels à son bon fonctionnement. Pour cela, la majorité des calories apportées, doit parvenir de fruits et légumes frais, mais aussi de céréales complètes et de protéines maigres. (28)

I.1- Les calories

Le nombre de calories dans un repas correspond à la quantité d'énergie contenue dans un aliment. Notre organisme utilise ensuite ses calories de l'alimentation pour respirer, réfléchir, marcher, et toutes les activités qui nous font vivre. Chaque jour, notre corps a besoin de 2000 kilocalories en moyenne pour maintenir l'homéostasie corporelle.

I.2- Les macronutriments

Ils comprennent les protéines, lipides et glucides. (29)

I.2.1. Les protéines

Les protéines doivent représenter 12 à 15% des apports nutritionnels journaliers (ANJ). Notons que 1 g de protéine correspond à 4 kilocalories.

Les protéines font parties des fondements de tous les processus vitaux. Biochimiquement, ce sont des chaînes d'acides animés de longueur variable. Les acides aminés sont indispensables à l'intégralité des processus métaboliques. En effet, leur rôle est d'assurer le transport et le stockage des substances nutritives que sont les lipides, glucides, protéines, minéraux et vitamines. Les acides aminés sont essentiels à la construction et au renouvellement de nos tissus.

Il a été observé que la plupart des pathologies contemporaines (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, insomnies etc.) sont liées à des troubles métaboliques de base. De plus, les protéines contribuent aussi aux défenses immunitaires via les anticorps et constituent nos enzymes et hormones.

Toutes les protéines, qu'elles soient végétales ou animales, sont formées à partir de vingt acides animés. Parmi cette vingtaine d'acides animés, huit sont dit « essentiels », cela veut dire qu'ils ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. D'où l'importance d'une alimentation équilibrée et variée. (30) Cette notion d'acides aminés essentiels est d'ailleurs en train d'évoluer. Si effectivement, à l'état basal, seuls huit doivent être fournis par l'alimentation, dans de nombreuses situations (croissance, agressions virales et bactériennes, cicatrisation...), les besoins augmentent et l'organisme peut ne pas être capable de synthétiser tous les acides aminés nécessaires. Ces acides aminés semi-essentiels sont la cystéine, la glutamine, la taurine, l'arginine et l'histidine. (31)

En France, ce sont principalement les protéines animales qui dominent (30 végétales/ 70 animales). Elles sont de meilleure valeur nutritionnelle que celles d'origine végétale car elles contiennent l'ensemble des acides aminés. Les protéines issues des céréales présentent des teneurs assez faibles en lysine, et celles issues des légumineuses sont pauvres en acides aminés soufrés (cystéine, méthionine). Il est donc

important d'associer les différents végétaux afin d'apporter l'ensemble des acides aminés essentiels.

Des études américaines rapportent que les végétaux apportent des protéines aux bénéfices importants sur la santé. (Tableau 2 et 3) (32) Des combinaisons alimentaires végétales permettent aux populations qui ont un accès difficile aux protéines d'origine animale de couvrir leurs besoins protéiques en associant des céréales aux légumineuses dans leur ration quotidienne.

Tableau 2 : Les protéines dans les céréales (Source : Ministère Américain de l'Agriculture (33))

Céréale	Kcal pour 100g	Protéines (g/100g)	Protéines (g/1000Kcal)
Amarante	374	14,45	38,64
Avoine	389	16,89	43,42
Blé	335	12,34	36,87
Boulgour	342	12,29	35,94
Millet	378	11,02	29,15
Orge	354	12,48	35,25
Quinoa	374	13,10	35,03
Riz	364	7,08	19,45
Riz sauvage	357	14,73	41,36
Seigle	335	14,76	44,06
Sorgho	339	11,30	33,33

Tableau 3 : Les protéines dans les légumineuses (Source : Ministère Américain de l'Agriculture (33))

Légumineuses	Kcal pour 100g	Protéines (g/100g)	Protéines (g/1000Kcal)
Arachides	567	25,80	45,50
Azukis	329	19,87	60,40
Fenugrec	323	23,00	71,21
Haricots	339	21,70	64,05
Fèves	341	26,12	76,60
Lentilles	349	25,38	72,71
Mungos	344	24,54	71,32
Petits pois	81	5,42	66,91
Pois cassés	341	24,55	71,99
Pois chiches	364	19,30	53,02
Soja (tofu)	131	11,83	90,55

Les besoins en protéines sont définis par kilo de poids corporel et par jour. L'apport nutritionnel conseillé est de 0,83g/kg/j chez les adultes en bonne santé. (34)

Les associations légumineuses-céréales, consommées en alternance avec des plats traditionnels (riches en viandes ou autres sources de protéines animales), permettent de mieux équilibrer le ratio en réduisant globalement les apports en protéines et lipides (notamment les acides gras saturés), et en augmentant les apports en glucides complexes, fibres, minéraux et vitamines (essentiels à la santé).

Le Programme National Nutrition Santé recommande un rapport protéines animales / protéines végétales équilibré à 50/50. Pour les personnes végétaliennes (100% végétales), une supplémentation en vitamine B12 est fortement recommandée. De même, les besoins en fer et calcium sont difficilement couverts.

1.2.2. Les lipides

Dans une alimentation raisonnable, les lipides, communément appelés « graisses », représentent 35 à 40 % des apports énergétiques totaux (AET) quotidiens. Ce sont les aliments les plus caloriques car 1 g de lipide apporte 9 kilocalories.

Les lipides jouent deux rôles majeurs dans l'organisme (34) :

- Ce sont des réserves énergétiques, stockées dans les cellules graisseuses. Les matières grasses contribuent ainsi à la régulation de la température corporelle.
- Les lipides sont aussi des constituants des membranes cellulaires (sous forme de phospholipides) et sont précurseurs des stéroïdes, vitamines et prostaglandines. (35)

Ils procurent aussi un sentiment de satiété, sont des exhausteurs de goût ou encore donnent de l'éclat à la peau et aux cheveux.

Il existe différents types de lipides, les lipides simples (le cholestérol, les triglycérides, les acides gras) et les lipides complexes (phospholipides, glycolipides). (36)

1.2.2.a. Le cholestérol

Le cholestérol appartient à la famille des stérols et ne se retrouve que dans le monde animal. Il a un rôle central dans de nombreux processus biochimiques (stabilité et maintien des membranes cellulaires, synthèse de neurotransmetteurs etc.). La principale source de cholestérol est endogène. Il est majoritairement synthétisé dans le foie mais se rencontre dans la plupart des tissus. Le cholestérol exogène ne devrait représenter qu'un quart des besoins de l'organisme.

Le cholestérol sanguin est associé à deux transporteurs majeurs, les LDL (low density lipoprotein) et les HDL (high density lipoprotein).

Les LDL distribuent le cholestérol du foie aux différents tissus de l'organisme. En moyenne, leur concentration doit être inférieure à 1,6g/L (4,1mmol/L). Des taux importants de LDL-cholestérol conduiraient au dépôt de cholestérol sur les parois des artères, pouvant accroître le risque de maladies cardiovasculaires.

Les HDL ont un rôle d'épurateur des tissus vers le foie. Plus leur concentration est élevée, plus la protection cardio-vasculaire est importante. Le taux d'HDL-cholestérol doit être supérieur à 0,6g/L (1,5mmol/L). Des concentrations basses d'HDL sont plus à risque sur le plan cardiovasculaire qu'une LDL-cholestérol élevé. (36)

1.2.2.b. Les triglycérides

Les triglycérides sont formés à partir d'une molécule de glycérol estérifiée par trois molécules d'acides gras. La molécule de glycérol peut être synthétisée de façon endogène (au niveau du foie et des intestins) ou apportée par l'alimentation.

Ils sont une réserve énergétique très importante (énergie grâce aux acides gras et réserve grâce au glycérol).

Les transporteurs de ces lipides sont les chylomicrons. Ils transportent les triglycérides absorbés après le repas. Le stockage se fait en partie dans les adipocytes. A partir du foie, les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) transfèrent les triglycérides vers les différents organes.

Le taux de triglycérides ne doit pas dépasser 1,5g/L. Au-delà, l'augmentation de la concentration est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. (36)

1.2.2.c. Les acides gras

Les acides gras se différencient par la présence ou non de doubles liaisons, de leur position et de la longueur des chaînes.

- Les acides gras saturés n'ont pas de double liaison et sont de longueurs variables. Les plus rencontrés sont l'acide butyrique, l'acide palmitique, l'acide stéarique et l'acide lignocérique.

Ils peuvent être d'origine animale (beurre, graisse de canard, de porc etc.) ou d'origine végétale (huile de noix de coco ou de palme). Ils supportent bien la chaleur mais sont associés à la formation de cholestérol.

- Les acides gras mono-insaturés sont aussi appelés oméga-9. Le principal oméga-9 est l'acide oléique. Ils possèdent une double liaison, sa position étant définie à partir du premier carbone CH₃ de la chaîne carbonée.

Il peut être fabriqué par l'organisme à partir d'acides gras saturés, mais peut aussi être puisé dans l'huile d'olive et l'avocat notamment.

- Les acides gras polyinsaturés correspondent aux oméga-3 et oméga-6. Deux sont fondamentaux, ce sont des facteurs nutritionnels dits « essentiels ». En effet, ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation.

Ces acides gras indispensables sont l'acide linoléique (acide gras oméga-6) et l'acide α -linoléique (acide gras oméga-3).

À partir de ces acides gras essentiels et sous l'action de différentes enzymes (désaturase, élongase), de nombreux autres acides gras sont synthétisés par l'organisme.

Les acides gras polyinsaturés oméga-6 (ou AGPI n-6) sont majoritairement représentés par l'acide linoléique. C'est donc un acide gras essentiel et le précurseur de cette famille. Son dérivé majoritaire est l'acide arachidonique, essentiel pour la croissance normale et les fonctions physiologiques des cellules. L'acide arachidonique est un acide gras conditionnellement indispensable, car il peut être fabriqué à partir de son précurseur s'il n'est pas apporté par l'alimentation. Il est aussi indispensable lorsque son précurseur est absent.

Les principales sources d'acides gras polyinsaturés oméga-6 sont les huiles végétales (soja, maïs, tournesol, pépins de raisin). (Tableau 3)

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (ou AGPI n-3) sont représentés par l'acide α -linoléique et ses dérivés, les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA).

Les oméga-3 sont principalement retrouvés dans l'huile de lin, colza, noix, ainsi que dans les poissons gras. (Tableau 4) Ce sont des graisses qui protègent la fonction cardiovasculaire, mais qui résistent mal à la cuisson. (37)

Tableau 4 : Répartition en lipides de quelques produits alimentaires courants (Source : Nutrition : principes et conseils (3e édition) (36))

DESIGNATION	AG MONO-INSATURE	AG POLY-INSATURE		AG SATURE
		Série n6	Série n3	
Huile de tournesol	●●	●●●		●
Huile de pépins de raisin	●	●●●		●
Huile de noix	●	●●●	●●	●
Huile de soja	●●	●●	●●	●
Huile de maïs	●●	●●		●
Huile de colza	●●●	●	●●	●
Huile d'olive vierge	●●●	●		●
Huile d'arachide	●●●	●		●
Graisse d'oie	●●	●		●●
Beurre	●			●●●
Chocolat				●●
Quiches...	●			●●
Viennoiseries	●			●●

Tous les acides gras apportés par l'alimentation ne sont pas tous équivalents. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) proposent un tableau récapitulatif des recommandations en acides gras pour les adultes consommant 2000 kcal par jour. (Tableau 5)

Tableau 5 : Recommandations en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour (Source : ANSES (34))

	ACIDE GRAS	APPORT NUTRITIONNEL CONSEILLE
Acides gras indispensables	Acide linéolique	4%
	Acide α -linoléinique	1%
Acides gras non indispensables	Acide docosahexaénoïque	250mg
	Acide eicosapentaénoïque	250mg
	Acide laurique + myristique + palmitique	$\leq 8\%$
	Acides gras saturés totaux	$\leq 12\%$
	Acide oléique	15-20%

Les AGPI n-3 sont nécessaires au développement et au fonctionnement de la rétine, du cerveau et du système nerveux. Dans le domaine cardio-vasculaire, la consommation d'acides gras oméga-3 peut aussi diminuer la pression artérielle des personnes hypertendues, diminuer les taux sanguins de triglycérides et ainsi prévenir la mortalité cardio-vasculaire.

Cependant, une consommation trop importante d'AGPI n-3 serait responsable d'une prolongation du temps de saignement, d'épistaxis plus fréquents, et surtout d'effets néfastes sur l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), entraînant des effets pro-athérogènes. (38) Pour le moment, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour établir un apport maximal tolérable pour les AGPI n-3 (EPA et DHA).

Les AGPI n-6 et notamment l'acide arachidonique, ont un rôle important dans l'inflammation, l'agrégation plaquettaire, l'immunité et le stress oxydatif. L'acide arachidonique est à l'origine de la formation d'une famille de molécules à activité hormonale, les eicosanoïdes. (39) (Figure 6)

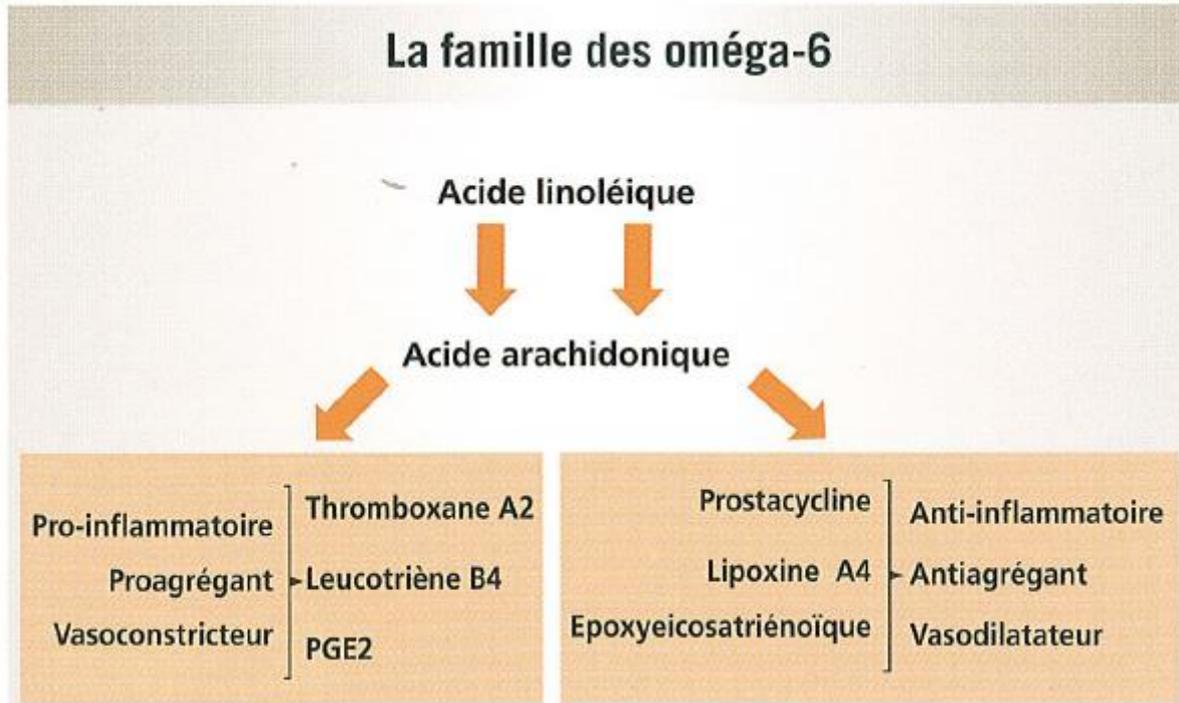


Figure 6 : Transformation biochimique de l'acide linoléique (Source : Charbonnel et Coll. (40))

Plusieurs travaux (41,42) montrent une relation bénéfique significative des AGPI n-6 sur le risque cardiovasculaire. Une méta-analyse regroupant 25 études cas-témoin montre une relation inverse entre l'acide linoléique (contenu plasmatique ou tissulaire) et les événements coronaires. (43)

Dans l'organisme, les chaînes de dégradation des acides linoléique et α -linoléique sont orchestrées par les mêmes enzymes, dont l'enzyme δ 6-désaturase. Lorsqu'une chaîne est favorisée, cela se fait au détriment de l'autre, d'où l'importance du rapport oméga-6 / oméga-3. Ainsi, des apports trop élevés en acide linoléique réduisent la quantité de δ 6-désaturase disponible pour le métabolisme de l'acide α -linoléique, ce qui peut augmenter le risque cardiovasculaire. (44)

Le régime occidental se caractérise par une consommation bien plus importante d'oméga-6 que d'oméga-3 (en moyenne de 10 à 15/1). Pourtant, la balance oméga-6 / oméga-3 est un élément clé dans la diminution du risque cardiovasculaire, à la fois dans prévention primaire et secondaire des maladies coronaires.

D'après des travaux menés en 2009 par The Center for Genetics, Nutrition and Health à Washington (45), l'augmentation excessive de la consommation d'acide

linoléique (AGPI n-6) conduit à l'oxydation des LDL, à l'agrégation plaquettaire, et interfère avec l'incorporation de l'EPA et de l'DHA dans les phospholipides de la membrane cellulaire. Les acides EPA et DHA sont pourtant les plus puissants anti-inflammatoires. L'inflammation est souvent le fondement de nombreuses maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète, cancer, ostéoporose, santé mentale etc.). La consommation d'oméga-3 peut prévenir l'apparition de ces maladies. Il est donc important pour les populations occidentales d'augmenter leur consommation d'AGPI n-3 et de diminuer celle d'AGPI n-6.

En 2001, un groupe de travail de L'ANSES a établi un rapport sur l'intérêt nutritionnel des acides gras. Ils ont conclu que le rapport AGPI n-6/ AGPI n-3 devait tendre vers 5, pour éviter que les acides gras oméga- 6 n'induisent une compétition excessive vis-à-vis des acides gras oméga-3. (46)

1.2.3. Les glucides

Les glucides représentent 50 à 55% des apports énergétiques totaux. Tout comme pour les protéines, 1 g de glucide est égal à 4 kilocalories. (29)

1.2.3.a. Classification biochimique des glucides

Avec 50% d'apports journaliers, ils constituent la source principale d'énergie de l'organisme. Les glucides sont composés d'un ensemble de substances dont les unités de base sont les monosaccharides. Les trois principaux oses sont le glucose, le fructose et le galactose. Ensuite, il est observé que plusieurs unités peuvent se combiner entre-elles. (Tableau 6)

Tableau 6 : Classification des glucides (Source : The European Food Information Council (44))

CLASSIFICATION		EXEMPLE
Monosaccharides	Glucides assimilables	Glucose, fructose, galactose
Disaccharides		Saccharose, lactose, maltose
Polyols		Isomalt, malitol, sorbitol, xylitol, érythritol
Oligosaccharides		Fructo-oligosaccharides, malto-oligosaccharides
Polysaccharides amylicés		Amylose, amylopectine, maltodextrine
Polysaccharides non-amylicés (FIBRES ALIMENTAIRES)	Glucides non-assimilables	Cellulose, substances pectiques, hémicelluloses, gommes, inulines

Les sucres à index glycémique bas sont directement absorbés par l'intestin grêle et intégrés au sang. Plus les sucres ont un index glycémique élevé, plus la digestion est difficile et nécessite des enzymes digestives pour les dégrader en constituants de base.

La majorité des fibres alimentaires ne peut pas être dégradée par l'intestin. Elles permettent d'augmenter le volume des selles et de stimuler le transit intestinal.

Les fibres végétales sont indispensables au bon fonctionnement de l'intestin. Elles seront largement abordées par la suite.

1.2.3.b. Classification nutritionnelle

Sur le plan nutritionnel, les glucides sont classés selon leur capacité à élever la glycémie. Ainsi, pour chaque aliment, a été défini un index glycémique (IG) qui correspond à la réponse glycémique qu'entraîne son absorption. (47) La matérialisation de ces index est cruciale, car plus la réponse glycémique est étalée dans le temps, moins la réaction insulinaire est forte. En effet, l'hormone indispensable à la régulation du taux de glucose dans l'organisme, est l'insuline. (20)

L'index glycémique a cependant des limites. Lors d'un repas, d'autres facteurs rentrent en compte. En effet, la vidange gastrique peut varier en fonction de l'alimentation

apportée, la cuisson des aliments augmente l'index glycémique, ou encore la forme des aliments (liquides, moulus...) rend l'action des enzymes digestives plus rapide.

Les aliments ayant un index glycémique élevé sont le miel, les carottes cuites, les sodas, les bonbons et barres chocolatées, le pain blanc, les viennoiseries et autres biscuits.

Parmi les aliments ayant un index glycémique modéré, sont rencontrés les fruits secs, le riz blanc, les pommes de terre et pâtes cuites, les choux et céleris cuits, la betterave, le pain complet et certains fruits comme les bananes, ananas, mangues et raisins.

Finalement, les laitages, carottes crues, légumineuses et légumes verts, les fruits frais ou encore les champignons, sont des aliments à index glycémique bas.

1.2.3.c. Rôles et besoins énergétiques en glucides

Les glucides jouent des rôles capitaux dans les cellules de l'organisme :

- Ce sont des réserves énergétiques essentielles sous forme d'amidon ou de glycogène
- Ils interviennent dans la structure des cellules
- Ils permettent aussi la reconnaissance et la communication entre cellules
- Ils font partie intégrante de la structure de molécules importantes de notre organisme telles que les acides nucléiques, les coenzymes, les antibiotiques...

La principale source d'énergie du cerveau et des globules rouges, est le glucose. Ni les lipides, ni les protéines ne peuvent être utilisées ici comme forme d'énergie, d'où l'importance d'une glycémie optimum chez l'homme.

Le corps nécessite 130 g de glucose par jour pour couvrir les besoins du cerveau. Le glucose peut provenir de l'alimentation, des réserves de glycogène (stocké dans le foie et les muscles) ou en cas d'urgence, de la protéolyse d'acides aminés.

Les besoins en glucides totaux sont évalués entre 5 et 8g/kg/j. Les glucides d'assimilation lente issus des légumineuses (lentilles, haricots blancs, petits pois, fèves, pois chiches...) et des céréales devraient fournir au moins 40 à 45 % des apports énergétiques totaux.

Manger sain, c'est d'abord manger équilibré. C'est-à-dire qu'il faut respecter les apports en macronutriments, mais aussi, respecter les apports caloriques journaliers et varier son alimentation afin d'assurer les apports en micronutriments essentiels tels que les vitamines, oligo-éléments...

En France, les principales règles de « l'alimentation saine » sont définies dans le Plan National Nutrition Santé (PNNS). (48) Une affiche schématise les bonnes habitudes à adopter pour une alimentation équilibrée et une vie en général plus saine (Figure 7).



Figure 7 : la courbe des repères (Source : PNNS (48))

Les fruits et légumes sont la source la plus importante de micronutriments. Les micronutriments regroupent les vitamines, minéraux et oligoéléments dont les besoins sont quantitativement modestes par rapport aux nutriments développés précédemment. Néanmoins, leurs rôles sont primordiaux dans différents processus métaboliques et même s'ils n'ont pas de rôle énergétique à proprement parler, ils sont indispensables pour permettre la libération de l'énergie. (49)

II. Les fruits et légumes : Généralités

Les fruits et légumes sont de loin, les aliments les plus étudiés et reconnus pour leurs propriétés indispensables à la santé de nos organismes. Depuis toujours, les régimes riches en fruits et légumes ont tenu une place importante dans les conseils diététiques, grâce à leurs concentrations en vitamines (notamment C et A), en minéraux (électrolytes), mais aussi plus récemment grâce aux biomolécules des végétaux de plus en plus étudiés comme les antioxydants. Les fruits et légumes sont aussi très souvent riches en fibres alimentaires, essentiels au bon transit intestinal. (50)

II.1- La consommation en France

Les dix fruits et légumes les plus consommés en France sont résumés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 7) (51)

Tableau 7 : Fruits et Légumes les plus consommés en France (Source : Kantar Worldpanel ; INSEE (52))

	Fruits	Légumes
1	Pomme	Tomate
2	Banane	Carotte
3	Orange	Melon
4	Clémentine	Endive
5	Pêche	Salade
6	Poire	Courgette
7	Raisin	Oignon
8	Pamplemousse	Concombre
9	Kiwi	Poireau
10	Fraise	Chou-fleur

II.2- Composition des fruits et légumes

Les fruits et légumes sont composés de macronutriments, que nous avons évoqué auparavant, mais aussi de micronutriments essentiels (vitamines et minéraux) et non essentiels, appelés phyto-micronutriments. (53) Les micronutriments sont des nutriments non énergétiques nécessaires en petite quantité mais indispensables à bon fonctionnement de notre organisme. Ce sont principalement des vitamines et les minéraux, les caroténoïdes, polyphénols, glucosinolates et autres composés soufrés.

II.2.1. Les vitamines

Les vitamines sont des substances organiques qui ne peuvent pas être synthétisées par l'organisme ou en très petite quantité. Elles sont apportées par l'alimentation et agissent à différents niveaux. (Tableau 8) (54)

Les vitamines sont notamment impliquées dans la fonction co-enzymatique. Elles peuvent se fixer aux enzymes et catalyser une réaction chimique. De plus, les vitamines ont une action anti-oxydante. Elles permettent le transfert de protons et d'électrons dans la chaîne respiratoire et la neutralisation des radicaux libres. Certaines vitamines ont aussi la capacité de déclencher la synthèse d'hormones. (55)

La classification des vitamines se fait selon un seul critère, leur solubilité.

Les vitamines hydrosolubles sont excrétées dans l'urine en quelques heures. Elles ne peuvent pas être stockées, un apport journalier est donc essentiel. Les vitamines hydrosolubles sont toutes les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12) et la vitamine C (acide ascorbique).

Les vitamines liposolubles se lient aux lipides ingérés et sont absorbées en même temps que les produits de la digestion des lipides, d'où l'importance des lipides qui les transportent.

Elles sont ensuite stockées dans les graisses pour une durée plus ou moins importante. Les vitamines liposolubles sont la vitamine A (ou rétinol), la vitamine E, la vitamine K et la vitamine D. (55)

Les besoins en vitamines varient fortement en fonction du sexe, de l'âge, de l'état physiologique et de l'activité physique des individus. Les facteurs environnementaux

(pollution, manque de soleil) peuvent aussi influencer les besoins en vitamines. Néanmoins, il est possible de citer des valeurs moyennes pour un adulte. Ces apports journaliers recommandés (AJR) sont mentionnés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 8)

Tableau 8 : Les vitamines (Source : Nutri-Facts et Guide des Vitamines (55,56))

LES VITAMINES	ROLE	AJR	SOURCES
VITAMINE A (RETINOL)	Système oculaire Défense immunitaire	Femmes : 1,2mg Hommes : 1,5mg	Sous forme libre (rétinol) : beurre, foies de poissons, lait, jaune d'œuf Sous forme de précurseur (β- carotène) : épinard, carotte, laitue, framboise, orange...
VITAMINE B6 (PYRIDOXINE)	Métabolisme normal des protéines et glycogène Formation globules rouges Fonctionnement du SN...	2mg	Viandes et abats, poisson, beurre, produits laitiers, céréales, légumineuses, banane, chou, tomate...
VITAMINE B9 (FOLATE)	Formation du sang Division cellulaire Croissance du placenta...	0,4mg	Foie (poulet et bœuf), légumes verts, légumineuses, noix, asperge, champignons, betterave, fromage...
VITAMINE C (ACIDE ASCORBIQUE)	Protection du stress oxydatif Réduction de la fatigue Fonctionnement immunitaire et nerveux...	Fumeurs : >100mg Adulte : 60 à 200mg	Cerise acérola, kiwi, agrumes, fruits rouges, légumes verts (épinards, cresson, persil, haricots verts, petits pois) ...
VITAMINE D (CALCIFEROL)	Développement des os Fonctionnement de la réponse inflammatoire Fonctionnement des muscles...	400 UI (10µg)	Huiles de foies de poissons (thon, flétan, morue), saumon cuit, jaune d'œuf, champignons...
VITAMINE E (TOCOPHEROL)	Protection du stress oxydatif	Femme : 12 UI (0,8µg) Homme : 15 UI (1µg)	Huiles végétales (tournesol, olive, colza, arachide, soja), germe de blé, fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes), céréales complètes
VITAMINE K	Maintien os en bon état Coagulation normale du sang	Femme : 55µg Homme : 70µg	Chou frisé, navet, foie de porc, épinard, brocolis, cresson, poireau...

II.2.2. Les minéraux

Les minéraux sont des éléments clefs de réactions chimiques de notre organisme. Ils sont présents dans le sol et sont apportés dans notre alimentation grâce à la consommation de légumes et de la viande des animaux herbivores.

Ce sont des métaux ou métalloïdes et une vingtaine d'entre eux sont essentiels au bon fonctionnement de notre organisme.

Il existe deux types de sels minéraux, les macroéléments et les oligo-éléments (microéléments).

Les macroéléments (calcium, magnésium, phosphore, sodium, potassium, chlore, soufre), sont nécessaires en quantités importantes. Ils sont indispensables dans la construction des cellules, à la synthèse d'hormones, mais aussi à l'élaboration des enzymes nécessaires à la digestion.

Les oligo-éléments (cuivre, sélénium, zinc, fer...) sont nécessaires en très petites quantités. (55)

Les sels minéraux peuvent être stockés dans l'organisme mais il est primordial d'en apporter quotidiennement car ils ne peuvent pas être synthétisés par celui-ci.

Voici les principaux minéraux retrouvés dans les fruits et légumes. (Tableau 9)

Tableau 9 : Les minéraux (Source : The European Food Information Council et ANSES (44,57))

MINERAUX	ROLE	AJR	SOURCES
CALCIUM	Edification et renouvellement du squelette Contraction du cœur et des muscles Transmission nerveuse...	900mg	Produits laitiers, crevettes cuites, chou frisé, épinard, brocoli
MAGNESIUM	Régulateur glucidique et lipidique Amélioration de l'humeur et du sommeil	Femmes : 360mg Hommes : 500mg	Bigorneaux, chocolat noir, farine de soja, escargot, haricots verts et flageolets, riz complet, noix de cajou
SODIUM	Régulation de la pression osmotique, de l'équilibre hydro-électrolytique et de la masse hydrique de l'organisme	5g sous forme de chlorure de sodium	Sel de table
FER	Fabrication et fonctionnement de l'hémoglobine	Femmes : 16mg Hommes : 9mg	Boudin noir, foie de veau et volailles, moules, haricots secs, lentilles, jaune d'œuf
ZINC	Régulation de l'activité de 200 enzymes (renouvellement cellulaire...)	Femmes : 12mg Hommes : 15mg	Crustacés, viandes rouges, pain complet, légumineuses, fruits secs
SELENIUM	Lutte contre radicaux libres Stimule l'immunité	Femmes : 55µg Hommes : 70µg	Champignons, tomate, chou, brocoli, oignon, ail, céréales
POTASSIUM	Transmission nerveuse Contraction musculaire Fonctionnement des reins	2 à 6g	Lentilles, dattes, avocat, épinard, noix, abricot, artichaut, pomme de terre
CUIVRE	Métabolisme et la formation des tissus élastiques et conjonctifs Absorption du fer	1,5mg	Huîtres, chocolat noir, noix, foie de veau
MANGANESE	Croissance des os et des tendons Synthèse des glucides complexes et des protéines	2mg	Noix, ananas, germe de blé

Les fruits et légumes sont les aliments les plus concentrés en micronutriments. Avec une alimentation variée et équilibrée en fruits et légumes, près de 100% des besoins totaux journaliers peuvent être apportés.

Les bananes sont les fruits qui contiennent le plus de vitamine B6. Elles contiennent également beaucoup de potassium (20% des valeurs nutritionnelles de référence VNR) et de manganèse.

Les poires, quant à elles, sont une source indéniable de fibres.

Les kiwis apportent 115% des VNR en vitamine C.

Pour les légumes, les endives sont riches en vitamine B9. Les folates sont indispensables à la formation du sang et aux fonctions physiologiques normales.

Les courgettes aussi sont riches en vitamine B9. De plus, elles sont concentrées en cuivre, composé antioxydant et essentiel au transport normal du fer dans l'organisme.

L'oignon est riche en sélénium, tout comme le chou-fleur. Le chou-fleur compte aussi de la vitamine B5 connue pour faire diminuer les taux de cholestérol et de triglycérides sanguins. (51)

II.2.3. Les phyto-microconstituants

Cependant, les plantes contiennent aussi d'autres microconstituants non essentiels, les phyto-micronutriments. Ce terme regroupe une variété exceptionnelle de composés produits par les plantes. Ils sont retrouvés dans les fruits, les légumes, mais aussi les céréales complètes et autres légumineuses.

Les phyto-micronutriments les plus rencontrés sont les antioxydants, les flavonoïdes, les polyphénols en général, les caroténoïdes, le sulfure d'allyle... (58) (Tableau 10)

Tableau 10 : Principaux microconstituants des aliments d'origine végétale (Source: ANSES (59))

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

Les fruits et légumes sont donc essentiels à la santé de notre organisme. Ils jouent divers rôles dans le métabolisme et sont protecteurs de différents mécanismes. Ainsi, de nombreuses études ont tenté de mettre en lumière leur action dans le cancer colorectal, afin de le prévenir, voire de le guérir.

III. Les fruits et légumes : théories sur leurs actions dans le cancer colorectal

En changeant ses habitudes alimentaires, 70% des cancers colorectaux pourraient être prévenus. Parmi les facteurs de risque, l'alcool, le tabac, la sédentarité, les viandes rouges et l'obésité sont les plus décriés. A contrario, certaines études cherchent à montrer qu'ils existent des facteurs protecteurs, tels que la consommation de fruits et légumes. (60)

Cela fait des années que des études mettent en évidence les effets protecteurs des fruits et légumes sur les carcinomes colorectaux. Cela a d'ailleurs permis la création de campagnes de prévention encourageant les populations à augmenter leur consommation de fruits et légumes. (61)(62)

III.1- Les fibres

III.1.1. Définition

La notion de fibres alimentaires a souvent été discutée et de nombreuses définitions existent. Cependant, une récente directive européenne 2008/ 100/ EC (63) a établi une définition afin d'harmoniser les savoirs. Ainsi, elle définit les fibres alimentaires comme étant « *des polymères d'hydrates de carbone* :

- *Dont le degré de polymérisation est supérieur ou égal à 3 ;*
- *Qui ne sont ni digérés ni absorbés dans l'intestin grêle humain ;*
- *Dont l'origine est la suivante :*
 - *Présents naturellement dans les aliments (par exemple, dans les légumes, fruits et céréales),*
 - *Obtenus à partir de matières premières comestibles par des modifications physiques, enzymatiques ou chimiques (par exemple les dextrines résistantes et amidons résistants),*
 - *Obtenus par synthèse (par exemple le polydextrose et les FOS enzymatiques). » (64)*

Ainsi, les fibres regroupent une variété de composés dont le point commun est la nature polysaccharidique. Les liaisons entre les oses sont non hydrosolubles par les enzymes endogènes et cela leur permet donc d'échapper à la digestion dans la partie proximale du tube digestif. (65)

La valeur calorique des fibres est de 2 kilocalories par gramme.

Les fibres alimentaires sont majoritairement apportées par les céréales complètes, les fruits, les légumes, les graines, les fruits et légumes secs. La consommation moyenne de fibres en France est estimée entre 15 et 22 grammes par jour. (66)

Les fibres proviennent essentiellement des parois cellulaires des végétaux supérieurs :

- Les polysides de structure (cellulose, hémicellulose, pectine)
- Les polysides non structuraux (gommes, mucilages, amidon)
- Les constituants pariétaux non polysidiques (lignine, tannins, glycoprotéines...)

De plus, les fibres peuvent aussi être classées selon leurs caractéristiques de solubilité.

Les fibres solubles, forment dans l'eau, une solution plus ou moins visqueuse. Ce sont les pectines, certaines hémicelluloses et gommes. Elles sont utilisées comme additifs alimentaires, émulsifiants ou épaississants.

Les fibres insolubles restent quant à elles, en suspension dans l'eau et peuvent absorber une grande quantité d'eau (3 à 25 g d'eau pour 1 g de fibre insoluble). Ces fibres sont la cellulose, certaines hémicelluloses ou encore le son de blé. Leur insolubilité est fondamentale dans le mécanisme d'action protecteur de celles-ci dans le cancer colorectal. (65)

Les céréales complètes sont une source majeure de fibres alimentaires. Contrairement aux graines raffinées, elles contiennent un germe, un endosperme et le son. Le germe et le son contiennent de nombreux nutriments (67), y compris les fibres alimentaires, l'amidon résistant, les oligosaccharides, les oligo-éléments et les vitamines.

Qu'appelle-t-on les céréales complètes ?

Il s'agit du blé, riz, maïs, avoine, seigle, orge, triticale, sorgho, et millet. A l'exception du riz, ces céréales sont riches en fibres alimentaires et pauvre en graisses.

De plus, elles contiennent jusqu'à 15% de protéines et sont une source indéniable d'amidon.

Les céréales complètes sont aussi composées d'autres composants associés à une diminution du risque sur la santé tels que les lignanes, les tocotriénols, les composés phénoliques, l'acide phytique, les tanins et des inhibiteurs d'enzyme. (68)

Les acides phénoliques contenus dans les plantes, sont connus pour lier entre eux la cellulose et d'autres composés polysaccharidiques, et cela diminuerait la fermentation des fibres alimentaires.

III.1.2. Mécanisme d'action

Dès les années 1970, Burkitt (69) a fait l'hypothèse d'un possible lien entre la consommation importante de fibres et la diminution du cancer colorectal. Cette théorie était basée sur l'observation des populations africaines dont l'incidence du cancer colorectal était basse, alors que leurs apports en fibres sont élevés. Les mécanismes mis en jeu sont divers.

Cette diminution du risque peut être due à :

- Une concentration réduite des carcinogènes intestinaux et à un temps de transit diminué dus à une augmentation de la masse des selles
- Une fermentation bactérienne des fibres en acides gras à chaîne courte (AGCC)

III.1.2.a. L'augmentation du volume fécal

L'effet des fibres sur ce phénomène est double. Premièrement, la masse des selles est très souvent augmentée dans des proportions importantes (127% après ingestion de 20 grammes de son de blé) grâce aux fibres insolubles. Cela serait lié à leur capacité importante de rétention d'eau via la fraction de fibres non dégradées dans le côlon et à la taille de celles-ci.

De plus, la multiplication bactérienne participe à l'accroissement du volume fécal. En effet, les fibres représentent un substrat énergétique pour les bactéries digestives, d'où l'augmentation du volume bactérien, contribuant à l'augmentation du volume de fèces. (70)

L'hydrophobie des fibres varie en fonction du type de fibre. De même, pour leur fermentescibilité.

Ce sont les fibres solubles, très dégradées dans le côlon, qui permettent la prolifération bactérienne. Cela fait augmenter la masse de cellules et donc le volume de selles. Inversement, les fibres peu fermentescibles (peu solubles), ont une capacité importante à retenir l'eau, cela permettant aussi l'augmentation du volume des selles. (Tableau 11)

Tableau 11 : Caractéristiques fermentaires des fibres alimentaires (Source Eswaren et Coll. (71))

TYPE DE FIBRES	SOURCE DE FIBRES	EFFETS
Soluble et fermentescible <i>Oligosaccharides</i>	Légumineuses (haricots, lentilles, petits pois) Blé, seigle Oignon, ail, artichaut, asperges, choux	Peu laxatif Très rapidement fermenté Croissance sélective de bactérie : <i>Bifidobactia</i> Production de gaz ++
Soluble et fermentescible <i>Pectine, gomme guar, inuline</i>	Endives, banane, agrumes, pépins de pommes, Pain de seigle, orge, avoine Pomme de terre, pâtes et riz cuits	Moyennement laxatif Croissance bactérienne ++ Très rapidement fermenté Production moyenne de gaz
Solubilité intermédiaire et fermentescible <i>Psyllium et avoine</i>	Graines de plantago et avoine	Bon laxatif Accélère le transit Croissance bactérienne ++ Fermentation modérée Production moyenne de gaz
Insoluble et fermentation lente <i>Lignine, son de blé</i>	Quelques légumes et fruits Son de blé et graine de lin Céréales complètes (Seigle et quinoa) Riz brun et pâtes complètes	Bon laxatif Accélère le transit Croissance bactérienne ++ Fermentation modérée Production moyenne à forte de gaz
Insoluble et non fermentescible <i>Cellulose, méthycellulose, gomme sterculia</i>	Céréales complètes Noix et graines Peaux de fruits et légumes	Bon laxatif Accélère le transit Fermentation mauvaise Peu de gaz

L'augmentation du volume fécal contribue à la protection contre le cancer colorectal. (71)

Deux mécanismes différents sont décrits : l'accélération du transit et la dilution du contenu colique. Ainsi, le temps et la surface de contact des carcinogènes digestifs avec la muqueuse du côlon sont diminués. Cependant, il est important d'équilibrer les apports des différentes fibres. En effet, les fibres solubles à très solubles, augmentent le volume des selles, mais aussi leur viscosité. La viscosité peut diminuer la vitesse de transit et ainsi augmenter le temps de contact de potentiels carcinogènes.

Les fibres insolubles (lignine, cellulose) réagissent comme des éponges. Elles augmentent d'avantage le volume de fèces et donc la capacité d'absorber des carcinogènes et les acides biliaires (promoteurs). Il en découle une accélération de l'exonération fécale et donc une diminution du temps de contact des carcinogènes.

Cependant, il est à noter que l'effet indésirable majeur d'une surconsommation de fibres et de la fermentation qui en découle, est la production importante de gaz. Les gaz sont souvent malodorants, et créent des gênes intestinales et des ballonnements. (71)

III.1.2.b. La fermentation bactérienne des fibres en AGCC

Les fibres solubles sont dégradées par les bactéries intestinales vivant dans le côlon. Ce sont principalement les bifidobactéries et les lactobacilles.

Ce processus de fermentation conduit aux acides gras à courte chaîne (AGCC), lesquels sont presque complètement absorbés par les cellules de la muqueuse colique.

Les trois principaux AGCC sont l'acétate, le propionate et le butyrate. Plus les fibres sont solubles, plus il y a d'acides gras produits. La production d'AGCC dépend aussi bien du régime alimentaire, que du lieu de fermentation, et de la composition du microbiote intestinal.

Ces acides gras sont une source d'énergie permettant de stimuler le renouvellement régulier des cellules de la muqueuse et la production de mucus. Ils participent au maintien de l'intégrité de l'épithélium du côlon, ce qui est déterminant pour qu'il conserve sa capacité fonctionnelle et puisse empêcher la prolifération d'agents pathogènes ou le passage de bactéries, toxines et anticorps dans la circulation sanguine à partir de la lumière intestinale.

Les acides gras à chaîne courte, et notamment le butyrate, influent sur un large éventail de fonctions cellulaires affectant la santé du côlon. Ainsi, le butyrate aurait un potentiel anti-cancéreux et anti-inflammatoire majeur. Il jouerait aussi un rôle dans la satiété et le stress oxydatif.

Le butyrate est le principal AGCC produit par la fermentation colique. Il est aussi la source préférée d'énergie pour les colonocytes. Ceux-ci sont indispensables car ils améliorent l'apoptose et inhibent la prolifération des cellules cancéreuses. (72)

Les connaissances et hypothèses concernant les effets protecteurs du butyrate sur la cancérogénèse sont essentiellement basées sur des études menées *in vitro* ou *in vivo* sur des animaux de laboratoire. L'exposition au butyrate de cellules tumorales, montre des effets anticancéreux tels que l'induction de l'apoptose (73), l'inhibition de la prolifération et de la promotion. (74)

Le butyrate régulerait, entre autres, l'expression des gènes via l'inhibition d'histones déacétylase (HDAC), enzymes jouant un rôle important dans la régulation de l'expression génétique. Il a aussi d'autres cibles, telles que la modulation de la signalisation de kinases intracellulaires (désactivation de la protéine p21, produites par les proto-oncogènes *ras*) ou encore l'altération de la méthylation de l'ADN (induisant une forte expression génétique).

Cette multitude d'effets, confère au butyrate une incroyable capacité de modulation de l'expression génétique, et donc lui permet d'avoir un impact important sur des régulateurs clés de l'apoptose et du cycle cellulaire dans son ensemble. (72) Les acides gras à courte chaîne inhiberaient la prolifération des cellules cancéreuses, de même qu'ils pourraient inhiber l'expression de certains oncogènes.

Des études cliniques chez des patients porteurs de polypes adénomateux, ont mis en évidence que les concentrations fécales en butyrate étaient diminuées par rapport à un sujet normal. (75)

Cependant, notons que les études effectuées sur les effets du butyrate sur les cellules normales (non cancéreuses), sont moins nombreuses et les résultats moins pertinents que sur les cellules cancéreuses. (73) Ainsi, le butyrate semble effectivement, avoir un effet protecteur dans la prévention et la progression de la cancérogénèse colorectale, mais, les effets sur l'apoptose et la prolifération diffèrent entre les tissus normaux et néoplasiques.

De plus, le butyrate serait un sel aux propriétés anti-inflammatoires. En plus d'être une source d'énergie importante pour les colonocytes, il peut exercer des effets immuno-modulateurs directs. (76) Le butyrate inhiberait l'activation du facteur NF- κ B (régulateur de plusieurs gènes codant pour des protéines de l'inflammation). Il empêcherait aussi la production de l'interféron- γ .

Finalement, il a été observé que les AGCC inhibaient les contractions du côlon, responsables du mélange du contenu colique, sans agir sur les contractions propulsives. Cela a pour conséquence une diminution du temps de stagnation du bol fécal dans le côlon et donc du temps de contact de potentiels cancérogènes avec la muqueuse. Le butyrate serait un inhibiteur de ces contractions, plus puissant que le propionate et l'acétate. (77)

III.1.2.c. La dilution des acides biliaires par les fibres

Les sels biliaires sont synthétisés à partir de la dégradation du cholestérol par le foie et facilitent la digestion des lipides. Ils sont excrétés activement dans la bile et passent dans l'intestin grêle. Ils sont ensuite réabsorbés en partie par les entérocytes. Ils peuvent aussi être modifiés par des bactéries, principalement au niveau du côlon, et les acides biliaires primaires (cholate, chénodésoxycholate) sont alors transformés en acides secondaires (acide désoxycholique et acide lithocholique) par déhydroxylation et/ou déconjugaison.

D'après des études expérimentales animales, (78,79) la cause la plus probable de formation de polypes dans le côlon, serait la production de carcinogènes par l'action bactérienne sur les sels biliaires. En effet, les acides biliaires secondaires, semblent jouer un rôle promoteurs dans la cancérogénèse du côlon.

Des études épidémiologiques ont montré que l'augmentation de la concentration fécale en acides biliaires secondaires, était liée à l'augmentation du risque de développer un cancer colique. (80)

Ainsi, les régimes riches en graisses, augmentant l'excrétion d'acides biliaires nécessaires à la digestion de celles-ci, provoqueraient la formation d'adénomes, malins ou non. Ils sont de plus, souvent localisés dans des zones où la rétention fécale est prolongée et la multiplication bactérienne intense. (3)

Quelles sont les actions des fibres pour diminuer ce risque de cancer ?

Les fibres, par l'augmentation du volume fécal, diluent et neutralisent les acides biliaires. Elles lient aussi les acides biliaires par adsorption, ce qui réduit l'interaction entre les sels biliaires (promoteurs) et la muqueuse colique.

De plus, la formation des acides gras à chaîne courte, lors de la fermentation des fibres, permet de diminuer le pH colique, ce qui entraîne l'insolubilité des acides biliaires et diminue l'activité des bactéries responsables de la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. (77,81) Cette acidification permet aussi d'augmenter la biodisponibilité du calcium. Celui-ci peut donc se lier aux acides biliaires et former des complexes qui bloquent les éléments promoteurs. (82)

III.2- Les microconstituants végétaux

Comme décrit précédemment, les phyto-microconstituants sont des éléments non nutritifs, qui ont été identifiés dans les fruits et légumes. Ce sont des métabolites secondaires synthétisés par les plantes, en réponse aux agressions. (59)

Ils appartiennent à différentes familles chimiques :

- Caroténoïdes (carotène, lycopène...) présents dans les carottes, les tomates, les brocolis, les choux, les céleris, les épinards, les abricots, les melons...
- Polyphénols (flavonoïdes, tanins) dans les légumes, les agrumes, le thé, le café, le vin.
- Indoles, dithiolthiones, isothiocyanates présents dans les légumes de la famille des crucifères, (choux, ...).
- Sulfures d'allyle présents dans l'ail, les oignons, les poireaux.

De nombreuses études expérimentales in vitro (83–86), ont établi une activité anti-cancéreuse de ces éléments. Les microconstituants seraient capables d'agir sur des mécanismes potentiellement protecteurs : activités antioxydantes, modulation du métabolisme des xénobiotiques, stimulation du système immunitaire, activités antiprolifératives, modulation de la concentration des hormones stéroïdiennes et du métabolisme hormonal etc.

III.2.1. Les caroténoïdes dans le cancer colorectal

III.2.1.a. Description

Les caroténoïdes sont des pigments primaires des plantes. Ils ne peuvent être synthétisés ni par l'homme, ni par les animaux. Les fruits et légumes sont les principales sources de caroténoïdes. (Tableau 12)

Les caroténoïdes les plus retrouvés dans la circulation sanguine sont le β -carotène, lycopène, lutéine, β -cryptoxanthine, et α -carotène. Ils sont présents dans de nombreux fruits et légumes (Tableau 12).

Tableau 12 : Les caroténoïdes dans les fruits et légumes (Source: Maiani et Coll. (87))

β-CAROTENE	α-CAROTENE	LUTEINE	LYCOPENE	β-CRYPTOXANTHINE
Piment rouge, Carotte, Aneth, Persil, Patate douce, Epinard, Chou kale	Carotte, Banane, Avocat	Basilique, Brocoli, Cresson, Aneth, Endive, Chou kale, Poireau, Laitue, Persil, Poivron rouge, Epinard	Goyave, Papaye, Tomate, Pastèque	Mangue, Mandarine, Papaye, Orange, Ananas

III.2.1.b. Mécanisme d'action

Ces molécules sont depuis longtemps, reconnues pour leurs propriétés antioxydantes. Les scientifiques tendent à démontrer qu'elles ont aussi des effets sur la régulation de la croissance cellulaire, mais aussi sur la modulation de l'expression des gènes, voire sur la réponse immunitaire.

Les β -carotènes, par exemple, protègent les membranes lipidiques des radicaux libres. (88)

Selon le lexique élaboré par la Société Canadienne du Cancer, « *les radicaux libres sont des molécules instables qui réagissent facilement avec d'autres molécules. Ils se forment au cours du métabolisme cellulaire normal (processus chimiques nécessaires au fonctionnement, à la croissance et à la reproduction des cellules). [...]*

Il est possible que des radicaux libres s'accumulent dans les cellules et causent des dommages à d'autres molécules (comme l'ADN, les lipides et les protéines), ce qui peut accroître le risque de cancer et d'autres maladies. » (89)

En effet, il semblerait que les espèces activées de l'oxygène soient impliquées dans les différentes phases de la cancérogénèse (initiation, promotion, progression). Elles sont responsables de mutations génétiques et de délétions chromosomiques.

Le lycopène est le caroténoïde le plus efficace pour désactiver l'oxygène à l'état excité des espèces radicalaires de l'oxygène.

De plus, des études ont montré que les caroténoïdes sans activité vitaminique A, tels que la lutéine et la zéaxanthine, ont des propriétés antimutagènes et anticancéreuses. Cela inclut la modulation du système immunitaire, la régulation de la progression du cycle cellulaire, ou encore la régulation des mécanismes de différenciation cellulaire et l'apoptose.

La dérégulation du cycle cellulaire est la caractéristique majeure des cellules cancéreuses. Les cellules perdent leur capacité de régulation du cycle cellulaire et perdent le contrôle du taux de prolifération.

Les caroténoïdes inhibent la prolifération de cellules tumorales en interférant à différents niveaux du cycle cellulaire.

Une autre caractéristique reconnue des cellules cancéreuses, est un défaut du mécanisme d'apoptose. Cette résistance acquise se traduit après une surexpression de protéine anti-apoptotique ou des mutations des protéines pro-apoptotiques.

Le lycopène serait le caroténoïde possédant les propriétés les plus efficaces sur l'apoptose. Il réduirait la perméabilité de la membrane mitochondriale, induisant la sécrétion de cytochrome C (activation de la voie apoptotique).

Les caroténoïdes auraient aussi des effets anti-métastatiques et protégeraient contre l'angiogenèse. (90)

III.2.2. Les polyphénols dans le cancer colorectal

III.2.2.a. Description

Les polyphénols sont des produits phytochimiques issus biogénétiquement de la voie des shikimates et de la voie des acétates. Ils peuvent être divisés en différentes classes dont les principales sont les flavonoïdes au sens large et les acides phénoliques. Les flavonoïdes au sens large sont les plus étudiés.

Ils sont subdivisés en sept classes : les flavones (chrysin), les flavonols (quercétine, myricétine et rutine), les flavanones, les isoflavones, les chalcones, les flavan-3-ols (catéchine, épicatechine et EGCG) et les anthocyanidines.

Les aliments les plus riches en polyphénols sont les fruits, les légumes, les graines, et les boissons telles que les jus de fruits, le thé vert, le café, les boissons chocolatées, le vin rouge et la bière. (91)

III.2.2.b. Mécanisme d'action

Les polyphénols seraient des agents chimio-protecteurs interférant avec la carcinogénèse. Ils peuvent agir à tous les niveaux, initiation, promotion, et progression.

Les principaux polyphénols agissant sur le cancer colorectal, sont la quercitrine, la rutine, la myricétine, la chrysin, l'épigallocatechine-3-gallate, l'épicatechine, la catéchine, le resvératrol, et le xanthohumol.

Ils inhibent la croissance cellulaire, en stoppant le cycle cellulaire ou en agissant sur l'apoptose. Ils inhibent aussi l'angiogenèse, et les métastases. Les polyphénols sont aussi connus pour leurs effets antiinflammatoires et antioxydants.

La propriété la plus connue des polyphénols est leur capacité antioxydante. Ils piègent les radicaux libres, chélatent et stabilisent les cations divalents et modulent les enzymes antioxydantes endogènes. (92)

Leurs effets antiprolifératifs se font via l'inhibition de l'activation du NF-κB (nuclear factor-kappa B), facteur de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire.

De plus, les points du contrôle du cycle cellulaire, tels que G1/S et G2/M, sont également des cibles importantes pour les polyphénols. Ils bloquent aussi le cycle cellulaire en phase S. Ils peuvent ainsi agir sur la croissance cellulaire et donc la prolifération des cellules cancéreuses. (91)

Les polyphénols agissent aussi sur l'apoptose ou processus de programmation de mort cellulaire. L'apoptose est un mécanisme protecteur contre les cancers, qui se fait par le retrait des cellules génétiquement endommagées avant qu'elles ne subissent l'expansion clonale. Or, la résistance à l'apoptose est une caractéristique majeure du cancer.

Leur effet antiinflammatoire se fait grâce à la réduction de la formation de métabolites inflammatoires, par le biais de l'inhibition de la Cox-2.

Certains polyphénols du vin rouge, comme le resvératrol et la quercétine, montrent des effets antiprolifératifs contre les cellules cancéreuses colorectales. (25) ils inhibent la prolifération des cellules en bloquant le cycle cellulaire. Des études *in vivo* sur des souris, ont montré que la prise régulière de polyphénols de vin rouge dans l'alimentation, diminue le nombre global de lésions pré-néoplasiques, et surtout de lésions de grandes tailles dont dérivent les polypes intestinaux.

III.2.3. Les microconstituants des Brassicaceae

III.2.3.a. Description

Les glucosinolates sont des hétérosides soufrés, issus du métabolisme secondaire des plantes de la famille des Brassicaceae. Ils sont retrouvés dans les choux, mais aussi le colza, le cresson, le radis, la moutarde, les câpres, la papaye... (93) Selon les espèces végétales, les Brassicaceae peuvent contenir jusqu'à 15 glucosinolates différents. (94)

Les Brassicaceae sont très peu énergétiques (<25kcal/100g) et contiennent peu de matières grasses (0,20%). Ils sont néanmoins très riches en vitamines C et fournissent de nombreuses autres vitamines (E, B, K), ainsi que des fibres.

Les glucosinolates sont stockés dans la plante, séparément de l'enzyme spécifique capable de les dégrader, la myrosinase. Cette enzyme agira lors de lésions des végétaux, par mastication ou préparation culinaire (découpage, hachage...) par exemple. L'action de la myrosinase va déclencher une réaction d'hydrolyse qui va libérer divers métabolites, majoritairement des isothiocyanates, des oxazolidine-2-thiones et des nitriles. Notons que la cuisson des végétaux, inactive la myrosinase. C'est alors la flore intestinale qui hydrolyse les glucosinolates en métabolites. (95)

III.2.3.b. Mécanisme d'action

Les métabolites des glucosinolates ont une diversité d'actions biologiques très importante, contrairement à leurs précurseurs, qui sont inertes biologiquement. Toxiques potentiels à forte concentration (goitre hypothyroïdien, hypertrophie du foie et des reins, troubles de la croissance, ...), il est démontré aujourd'hui que les produits de dégradation des glucosinolates (isothiocyanates, ...) ont, à faible dose, un effet protecteur vis-à-vis de certains cancers. (96)

Les oxazolidine-2-thiones perturbent la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les nitriles ont des propriétés neuro, hépato et néphrotoxiques. (93,97)

Les isothiocyanates, quant à eux, modifient l'expression d'enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques, dont les cancérigènes chimiques, inhibent la prolifération et favorisent l'apoptose des cellules intestinales cancéreuses.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les isothiocyanates permettent de moduler le métabolisme des cellules cancéreuses par inhibition des enzymes de phase I (cytochrome P450). Elles seraient aussi responsables de l'activation d'enzymes détoxifiantes, de la phase II, (Glutathion S transférase (GST), UDP Glucuronyl transférase, NADPH quinone réductase), par lesquelles les composés cancérigènes sont détoxifiés et donc plus facilement éliminés de l'organisme. (98)

Les isothiocyanates, notamment le sulforaphane (99), agissent également par induction de l'apoptose et par inhibition de l'angiogenèse du cycle cellulaire et de la migration cellulaire (métastases).

III.2.4. Les microconstituants soufrés de l'ail

III.2.4.a. Description

Les composés soufrés des *Alliums*, sont les sulfures d'allyle. Les principaux sulfures d'allyle sont le trisulfure de diallyle (DATS), le disulfure de diallyle (DADS), le trisulfure d'allyle méthyl (AMTS), le disulfure d'allyle méthyl (AMDS), et le sulfure de diallyle (DAS).

Les légumes les plus consommés dans cette famille, sont l'ail, l'oignon, le poireau, l'échalote, et la ciboulette.

III.2.4.b. Mécanisme d'action

De nombreuses études (100–102) montrent que les composés soufrés des légumes de la famille des *Aliums* jouent un rôle important dans la prévention de certains cancers comme ceux du système digestif (œsophage, estomac, côlon), de la prostate, du poumon et du sein.

De plus, les *Alliums* aident à maîtriser le taux de sucre dans le sang, permettant ainsi une diminution de sécrétion d'insuline et d'IGF et par conséquent, la croissance des cellules cancéreuses. Les composés soufrés seraient aussi des molécules hypolipémiantes, anticoagulantes et antioxydantes.

Plusieurs mécanismes de protection contre le cancer sont étudiés parmi les sulfures d'allyle. Ils incluent l'inhibition de la mutagénèse, la modulation de l'activité enzymatique, l'inhibition de la formation d'adduit à l'ADN, la chasse aux radicaux libres, ou encore la modulation de la croissance cellulaire et tumorale.

Le S-allyl-mercaptocysteine, organosulfure de l'ail, réduirait la croissance cellulaire de 71%. Il perturbe les microtubules cellulaires qui forment le cytosquelette et le fuseau mitotique dans les cellules. Ainsi, les divisions cellulaires sont

interrompues. (103) Il induit aussi le suicide cellulaire (apoptose), en activant les caspases responsables de la mort cellulaires.

Le sulfure de diallyle (DAS), abondant dans l'ail et l'oignon, inhiberait l'initiation du cancer. Cela est dû à l'augmentation de la concentration en Glutathion-S-tranf rase, enzyme impliquée dans la détoxification des carcinogènes. Il agit aussi sur les cytochromes P450, famille d'enzymes impliquée dans l'activation d'éléments cancérogènes.

De plus, des études expérimentales (104–107) ont mis en évidence que les sulfures d'allyle pouvaient lutter contre les cancers causés par les nitrosamines.

Les nitrosamines, et en particuliers les dérivés N-nitrosés, sont des composés chimiques extrêmement dangereux. 90% des nitrosamines ont manifesté un pouvoir cancérogène sur de nombreux organes. Ils sont formés par un procédé appelé N-nitrosation.

Le nitrite peut être introduit dans l'estomac par la consommation d'aliments qui le contiennent ou par une conversion endogène de nitrate en nitrite. Le nitrate peut provenir de sources alimentaires ou du métabolisme normal de l'azote dans le corps.

Et ces nitrosamines formées de façon endogène, semblent être inactivés par les composés soufrés. Ils ont en effet, une action antibactérienne et cela pourrait diminuer la conversion des nitrates en nitrites dans l'estomac, ce qui limite la formation de nitrosamines potentiellement cancérogènes. (100)

III.3- Vitamines et minéraux dans le cancer colorectal

Peu d'études ont été menées pour trouver un éventuel lien entre les vitamines et minéraux et la diminution du risque de cancer colorectal.

III.3.1. Les folates

Les folates (vitamine B9) jouent un rôle important dans la synthèse, la réparation et la méthylation de l'ADN.

La méthylation de l'ADN mutée a été liée à l'expression de gènes aberrants, observés dans de nombreux cancers, dont le cancer colorectal. Une cible potentielle des traitements anticancéreux est évidemment la méthylation aberrante, associée au stade précoce de la cancérogenèse colorectale. (108)

Les folates et l'acide folique (molécule de synthèse), sont des vitamines essentielles à la régénération de molécules S-adenosylméthionine, impliquées dans la méthylation cellulaire. La dérégulation de la méthylation de l'ADN contribue à la cancérogenèse, en induisant des altérations génétiques. Celles-ci endiguent les processus de reprogrammation cellulaire et de dédifférenciation, qui conduisent au phénotype de cellules souches du cancer. (109)

En résumé, les chercheurs ont conclu que la carence en acide folique augmente les dommages de l'ADN en diminuant l'expression de deux gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. (110)

Pour les adultes, un apport quotidien d'acide folique de source alimentaire équivalent à 400 microgrammes est recommandé.

Depuis deux décennies, diverses études ont porté sur l'association entre l'acide folique et le cancer colorectal cancer, mais les données épidémiologiques existantes sont souvent contradictoires. (111–113)

III.3.2. Le sélénium

Les cellules cancéreuses englobent une production toujours plus importante d'espèces réactives à l'oxygène. En outre, les cellules cancéreuses développent une capacité antioxydante accrue et maximisée, comme un mécanisme compensatoire pour échapper à la mort cellulaire induite par les radicaux libres. Cela les rend d'autant plus vulnérables à une formation supplémentaire d'espèces réactives à l'oxygène.

Ainsi, le stress oxydatif (vulnérabilité des cellules cancéreuses), a été reconnu comme une cible spécifique des tumeurs cancéreuses, pour la conception de nouveaux agents anticancéreux. (114) L'idée est de cibler la capacité antioxydante des cellules tumorales. Parmi les composés modulateurs de redox, le sélénium a démontré une importance capitale en raison de son potentiel chimio-thérapeutique.

Le sélénium est un oligoélément important dans la stimulation de l'immunité. Il est classé parmi les oligoéléments essentiels pour l'organisme, mais en petite quantité.

L'un des mécanismes attribués à la spécificité du sélénium dans la cancérogénèse, est l'absorption sélective de l'oligoélément par les cellules tumorales. Cette absorption si remarquable, leur facilite la médiation de la mort cellulaire.

Une carence en sélénium apporté par l'alimentation, induit une diminution de l'expression de sélénoprotéines. Il existe 25 sélénoprotéines chez l'homme, parmi lesquels nous pouvons citer les glutathion peroxydases, les iodothyronine désiodases, les thiorédoxine réductases. Ces enzymes, appartenant à la famille des oxydoréductases, ont d'importantes propriétés antioxydantes et antiinflammatoires.

Les glutathion peroxydases protègent contre les lésions oxydatives de biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'ADN. Elles vont lutter contre les radicaux libres.

Les thiorédoxine réductases régénèrent la forme oxydée de l'acide ascorbique (vitamine C) en sa forme antioxydante. (82) Elles interviennent aussi dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène.

De plus, des études ont démontré que le sélénium induisait aussi l'apoptose et l'autophagie des cellules. Il inhiberait aussi les histone déacétylases, impliquées dans la régulation de l'expression génétique. Aussi, le sélénium inhibe le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), protéine indispensable à l'angiogenèse. (114)

Le sélénium interagit avec de nombreux nutriments et micronutriments de l'organisme. Les antioxydants tels que les vitamines A, C et E, ainsi que le zinc, améliorent l'absorption du sélénium. Plus récemment, une association potentielle entre le sélénium et les folates a été suggérée. (115)

III.3.3. La vitamine D

La vitamine D est retrouvée dans quelques rares sources alimentaires naturelles telles que les poissons gras et le jaune d'œuf, mais notre peau en produit également lorsqu'elle est exposée au soleil. Elle joue un rôle important dans la prévention du cancer colorectal. En effet, elle est essentielle à l'assimilation du calcium par l'organisme et contribue à réguler la reproduction des cellules, qui est dérégulée lorsqu'il s'agit de cellules cancéreuses. (8)

Des études écologiques ont montré que l'incidence et le taux de mortalité du cancer colorectal étaient plus élevés dans les régions où l'ensoleillement était faible, contrairement aux régions ensoleillées.

Plus de 80% de l'hydroxyvitamine D, principal métabolite de la vitamine D est obtenu grâce à l'énergie solaire des rayonnements ultraviolet B, absorbé par la voie cutanée. Ce métabolite préviendrait le cancer grâce à la régulation des cadhérines, protéines transmembranaires qui aident à maintenir les cellules dans un état bien différencié en renforçant les jonctions serrées entre elles.

L'hydroxyvitamine D peut elle-même, être métabolisée par les enzymes du rein en calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol). Sa métabolisation peut aussi être retrouvées dans différents organes, dont les cellules épithéliales du côlon. Cette hormone augmente la concentration sanguine en ions phosphate et Ca^{2+} , en stimulant entre autres, l'absorption de ces ions par le système digestif.

De nombreuses propriétés anti-cancéreuses ont été attribuées au calcitriol, comme la promotion de la différenciation cellulaire, et l'induction de l'apoptose des lignées cellulaires cancéreuses dans le côlon.

De plus, Cross et Coll., ont démontré que la 1- α -hydroxylase, enzyme métabolisant l'hydroxyvitamine D et le 1,25-dihydroxycholécalférol, était surexprimée dans les cellules cancéreuses du côlon. Cela permet donc une concentration plus élevée de

1,25-dihydroxycholécalférol, renforçant son action en réduisant la mortalité et améliorant la survie chez les patients atteints de cancer colorectal. (116)

III.3.4. La vitamine E

La vitamine E est un puissant antioxydant. Il existe 8 formes naturelles de vitamine E (4 tocophérols et 4 tocotriénols). Les tocophérols sont surtout présents dans les noix et les huiles végétales, et les tocotriénols, dans l'huile de palme, l'avoine, le seigle, le germe de blé, l'orge et le son de riz. La plupart des études réalisées à ce jour portent sur l' α -tocophérol.

L'apport nutritionnel quotidien de vitamine E recommandé est de 15 mg pour les adultes, de 6 mg à 7 mg pour les enfants, et de 11 mg à 15 mg pour les adolescents. (117)

Les facteurs alimentaires, la flore intestinale bactérienne, et les métabolites produits de façon endogène, contribuent à la production de radicaux libres dans le côlon. Les antioxydants alimentaires, tels que la vitamine E, diminuent les risques de production de tels radicaux. Ils empêchent l'oxydation des graisses polyinsaturées dans le côlon, empêchant ainsi la production d'éléments mutagènes (hydroperoxydes lipidiques par exemple). (118)

De plus en plus de preuves tendent à montrer que les radicaux libres produits par le microbiote intestinal, génèrent également des mutagènes fécaux et des génotoxines. L'activité respiratoire des bactéries fécales produit des espèces réactives oxygénées, toxiques à haute dose, à l'origine de l'oxydation de constituants cellulaires.

L' α -tocophérol peut inhiber l'activité de la protéine kinase C et ainsi inhiber la prolifération cellulaire. Le γ -tocophérol est quant à lui, plus efficace pour prévenir les transformations néoplasiques.

IV. Les fruits et légumes : les études sur leurs actions dans le cancer colorectal

IV.1- Rappels théoriques sur les différentes études de recherche clinique

Il existe deux catégories d'études : d'une part les études « descriptives » qui décrivent des variables individuelles (elles permettent de définir les nouveaux cas) ; d'autre part, les études « analytiques », qui analysent l'association entre deux ou plusieurs variables. Ce sont ici les études analytiques qui nous intéressent davantage. Elles visent à mieux connaître les facteurs de risque ou l'étiologie. (119)

Les études analytiques correspondent à 4 types d'étude de base : les études de cas-témoins, les études de cohorte, les essais contrôlés randomisés, et les méta-analyses.

IV.1.1. Les études cas-témoins

Ces études ont pour but d'explorer les facteurs de risque d'une maladie donnée sur la base d'hypothèses issues de l'observation clinique, de l'interrogatoire, de la biologie, d'analogies avec d'autres processus.

Ce sont des études d'observation rétrospectives, relevant d'une construction « arbitraire ». Un groupe de cas est isolé et défini sur des critères diagnostiques, puis comparé à un groupe de témoins si possible représentatif de la population générale dont sont issus les cas (Figure 8).

La sélection des sujets se fait en fonction de l'issue.

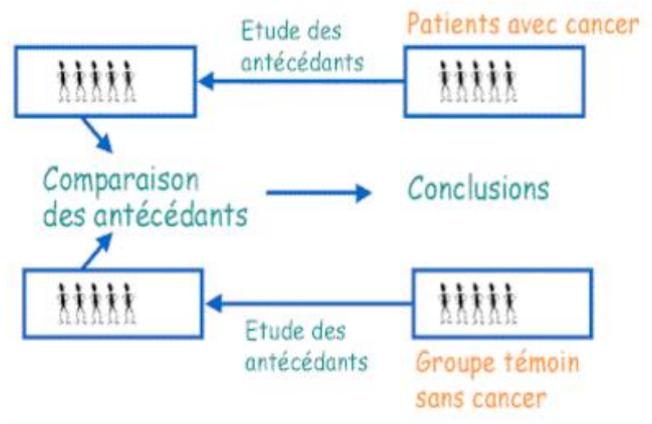


Figure 8 : Les études cas-témoins (Source: Université de Liège (120))

Les avantages de ces études sont avant tout, la rapidité de réponse. D'un point de vue logistique, la taille de l'échantillon est limitée, il y a donc un faible coût de réalisation pratique, source de données accessibles.

Les études cas-témoins permettent aussi d'étudier simultanément plusieurs facteurs de risque.

Cependant, il existe aussi de nombreux biais à ces études :

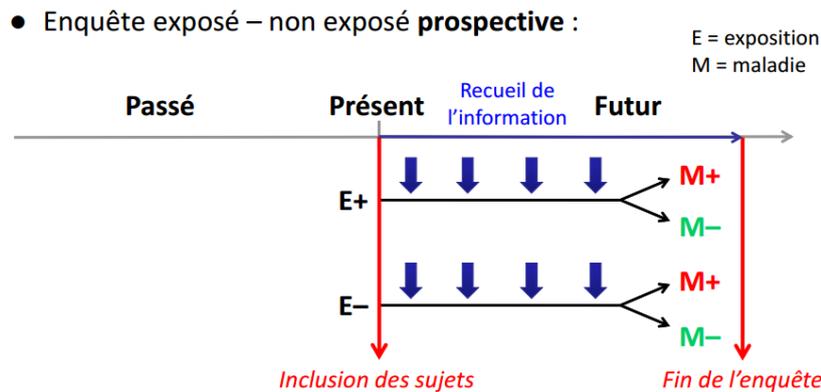
- Biais de sélection (biais de non réponse, de survie sélective, de surveillance et de diagnostic, d'admission...)
- Biais de mesure et d'information avec des problèmes qui peuvent être liés à la mémorisation, à la subjectivité de l'enquêteur, ou encore à la prévarication (omission, mensonge)
- Biais de confusion liés à l'influence de tiers facteurs sur l'association entre exposition et malade (mauvaise interprétation)

La difficulté de ces études est donc de préciser l'exposition antérieure aux facteurs de risque. Cette méthode est souvent entachée d'erreurs lorsqu'il s'agit d'évaluer par exemple la consommation alimentaire des années passées.

IV.1.2. Les études de cohorte

Ces études explorent aussi les facteurs de risque d'une pathologie donnée, mais contrairement aux études cas-témoins, ce sont des études prospectives.

L'objectif est de rechercher l'existence d'une association entre une exposition et la survenue d'une maladie, ainsi que de mesurer l'intensité de cette association. Ce sont des études comparatives ou enquêtes exposé-non exposé (Figure 9).



Recueil prospectif de l'information sur l'exposition et la maladie

Figure 9 : Les études de cohorte (Source: Université de Montpellier (121))

Les études de cohorte sont les études observationnelles ayant le niveau le plus haut de preuve scientifique. Elles permettent d'établir la séquence chronologique exposition-malade. Seules les études de cohorte peuvent mesurer une incidence (nombre de nouveaux cas/unité de temps/nombre de personnes exposées ou non exposées). De plus, elles comportent moins de biais de mesure de l'exposition.

Ces enquêtes sont souvent réalisées grâce à un questionnaire de fréquence de consommation par exemple, afin d'évaluer l'apport alimentaire habituel. La cohorte est ensuite suivie pendant un certain nombre d'années pour enregistrer l'incidence des maladies.

La sélection des sujets est réalisée en fonction de l'exposition et non de l'issue.

L'inconvénient des études de cohorte est qu'elles sont longues et coûteuses. Il existe aussi un biais de sélection possible avec des personnes qui peuvent être perdues de vue. (122)

IV.1.3. Les essais contrôlés randomisés

Les essais randomisés (randomized controlled trial (RCT) en anglais), sont une forme particulière des études de cohorte. Ce sont les tests de référence en science pour établir la validité d'un fait (gold standard). Ils permettent de tester l'efficacité d'une prescription ou d'une thérapeutique.

Après leur recrutement, les sujets sont aléatoirement répartis (randomisation) parmi les groupes correspondants à chaque approche thérapeutique testée. La randomisation vise à éliminer les biais de sélection pouvant influencer les résultats. Il y a donc une répartition homogène entre les groupes permettant une comparabilité initiale (Figure 10).

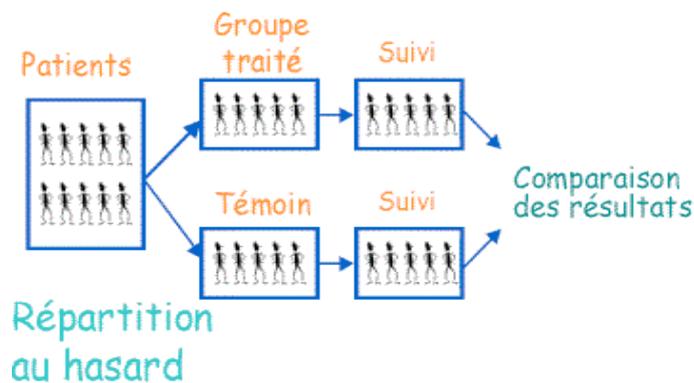


Figure 10 : Les études randomisées (Source: Université de Liège (120))

Les études peuvent être réalisées en aveugle ou en double aveugle afin d'écartier tout autre biais.

Le tirage au sort permet d'éviter l'attribution de patients plus malades dans un groupe que dans l'autre. De plus, la randomisation permet d'affirmer que toute différence observée sera probablement due à l'intervention et non à des facteurs potentiels d'interférence.

Il existe cependant des limites à ces études. L'essai randomisé exige une population homogène où la pathologie étudiée est prédominante, voire la seule, afin de mieux tester la valeur de l'intervention. De ce fait, l'essai contrôlé randomisé élimine une grande quantité de patients présentant des comorbidités ou des facteurs de risques particuliers (diminution du nombre de patients considérés comme éligibles).

Aussi, certains facteurs peuvent limiter la validité externe des essais randomisés contrôlés :

- Le lieu (ce qui est vrai dans un pays, peut ne pas l'être dans un autre)
- Les caractéristiques des patients (les études exclues souvent femmes, enfants et personnes âgées)
- Etc.

Ce type d'étude est très coûteux et très long et pose quelques fois des problèmes d'éthique.

IV.1.4. Les méta-analyses

Les méta-analyses compilent des études déjà publiées et présentées au cours des dernières années et les ré-analysent au moyen d'outils statistiques. Elles regroupent des études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise, de manière critique et quantitative.

Les méta-analyses sont censées diminuer les biais de recrutement de chaque essai ou étude, en intégrant un plus grand nombre de sujets. Ainsi, elles s'approchent de la population totale de patients présentant une maladie donnée ou consommant un aliment particulier.

La force de ces analyses est la puissance qu'elles donnent aux études par la taille très augmentée de l'échantillon de départ. Evidemment, la méta-analyse a plus de poids si la tendance des essais individuels va dans le même sens que dans des directions opposées.

Il est important que les différentes études utilisent des stratégies identiques afin de d'obtenir des données semblables. Cela est très difficile, car les essais ne sont jamais comparables en tous points, même lorsqu'ils répondent à la même question de départ.

IV.2- Les études sur les fibres alimentaires

IV.2.1. Les études cas-témoins

Les études cas-témoins sont les études épidémiologiques les plus abondantes sur les relations fibres / cancer colorectal.

Dans la revue de Howe et Coll. (123), sur treize des études cas-témoins recensées ayant étudié l'association entre la consommation de fibre et le risque de cancer colorectal, douze montrent une action protectrice des fibres vis-à-vis du cancer colorectal. (Tableau 13) La mise en commun des données a permis de réunir 5287 cas et 10470 témoins.

Tableau 13: Fibres et cancer colorectal -- résultats des études cas-témoins

ANNEE	AUTEURS	RESULTATS
1987	Casteletto et Coll. (Argentine)	-
1981	Potter et Coll. (Australie I)	0
1981	Kune et Coll. (Australie II)	-
1983	Tuynes et Coll. (Belgique)	-
1978	Gallagher et Coll. (Canada)	-
1986	Jiao et Coll. (Chine)	-
1984	Riboli et Coll. (France)	-
1980	Tzonou et Coll. (Grèce)	-
1986	Slattery et Coll. (USA I)	-
1987	Lee et Coll. (Singapour)	-
1988	Benito et Coll. (Espagne)	-
1988	Whittemor et Coll. (USA II)	-
1983	Graham et Coll. (USA III)	-

« - » = risque relatif diminué

« 0 » = pas d'association

Cette analyse est d'autant plus crédible que les treize études examinées parviennent des quatre coins du monde et qu'il existe donc une importante hétérogénéité statistique dans les estimations ponctuelles établies en amont de chaque étude. Ces

différences auraient pu surgir et interférer dans les résultats. Ainsi, les instruments de mesure, la composition totale de fibres, les interactions alimentaires diverses auraient pu contribuer à l'hétérogénéité des résultats.

Howe et Coll. ont donc observé qu'à l'exception de l'Australie, les études sont très cohérentes, montrant une diminution du risque de développer un cancer colorectal d'au moins 26% pour 27 grammes de fibres consommées par jour.

Toujours dans le début des années 90, une étude cas-témoins a été publiée par Benito et Coll. (124), et les fibres γ sont aussi démontrées comme protectrices. Plus précisément, ce sont les fibres issues des légumineuses (haricots, lentilles, fèves, pois secs...), qui sont les plus bienfaitantes bien que ne représentant que 5% des fibres totales.

Trock et Coll. (125) ont eux aussi, analysés 23 études cas-témoins, 9 études soutiennent fortement les effets protecteurs des fibres, 6 soutiennent des effets protecteurs modérés, 6 ont des résultats équivoques et finalement 2 études ne montrent aucun effet protecteur.

Plus récemment, une étude cas-témoins coréenne menée par Chun YL et Coll. (126), a pris place entre novembre 2010 et octobre 2011. Les « cas » ont été recrutés parmi des patients hospitalisés au CHU de Séoul. Ces 150 patients avaient été nouvellement diagnostiqués avec le cancer colorectal. Les 116 témoins, quant à eux, étaient des adultes sains, n'ayant jamais eu de cancers, ni de pathologies chroniques.

Après une année d'enquête, les résultats ont montré que le risque relatif approché (odds ratio), était de 0,33 lorsque les sujets consomment plus de 45 grammes de fibres par jour. Il augmente à 0,53 lorsque les sujets consomment entre 27,5 et 45 grammes de fibres par jour et atteint 1 lorsqu'il est consommé moins de 27,5 grammes de fibres par jour.

L'odds ratio est une mesure statistique. Il exprime le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Ici, lorsqu'il est proche de 1, le cancer est indépendant de la quantité de fibres ingérées. Plus il est bas, plus la quantité de fibres ingérées diminue l'incidence du cancer colorectal.

Cette étude cas-témoins montre, elle aussi, que les fibres ont des propriétés protectrices envers le cancer colorectal. Plus précisément, il faut consommer plus de 27,5 grammes de fibres alimentaires pour obtenir ces résultats.

De même, une étude égyptienne de 2011 (127), confirme que la consommation d'aliments riches en fibres a un effet protecteur (OR= 0,11).

En 1997, une étude menée à Hawaï par Le Marchand et Coll. (128) montre même que les fibres provenant des légumes, ont un effet protecteur net contre le cancer colorectal. Cet effet semble être indépendant du degré de solubilité de ces fibres. En revanche, d'après cette étude, les fibres issues des fruits ou des céréales n'ont pas d'effet protecteur.

Le tableau 14 ci-après rassemble les études cas-témoins venant d'être citées.

Tableau 14 : Fibres et cancer colorectal -- résultats des études cas-témoins

Années	Auteurs	Résultats
1991	Benito et Coll. (Espagne)	-
1997	Le Marchand et Coll. (Hawaï)	-
2011	Mahfouz EM et Coll. (Egypte)	-
2011	Chun YL et Coll. (Corée)	-

« - » = risque relatif diminué

« 0 » = pas d'association

IV.2.2. Les études de cohorte

L'étude prospective la plus importante ayant étudié la relation entre la prise de fruits et légumes et le cancer colorectal, est l'EPIC (129). C'est une étude de cohorte comprenant plus d'un demi-million de participants, issus de dix pays européens et tous suivis pendant près de 15 ans.

Cette étude a eu pour but d'analyser les relations entre les régimes alimentaires, les modes de vie et les facteurs environnementaux, avec l'incidence de cancers et d'autres pathologies chroniques.

En France, l'étude est dirigée par l'INSERM via l'E3N ou Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale, et son objectif est d'identifier et analyser les facteurs de risque pouvant induire un cancer.

Concernant le cancer colorectal, une association significativement inverse a été démontrée entre la prise de fibres (au moins 10 grammes par jour) et le cancer du côlon.

L'étude de cohorte permet de calculer le risque relatif afin de mettre en évidence une association entre le facteur de risque et la maladie étudiée.

Il correspond au rapport des incidences de la maladie chez les personnes exposées (R1) et chez les personnes non-exposées (R0). Dans cette étude, le risque relatif moyen est de 0,83. Les auteurs ont observé une diminution significative de 25% du risque de cancer colorectal ou d'adénome dans le quintile supérieur consommant davantage de fibres, par rapport au quintile inférieur.

De plus, l'étude montre que le type de fibres est aussi important. En effet, la consommation de fibres céréalieres est bien plus protectrice que celle des fibres issues des fruits. (130)

Une autre étude prospective menée aux Etats-Unis sur 88 757 femmes, a montré qu'aucun lien n'existait entre la prise de fibres alimentaires et le risque d'apparition du cancer colorectal. Cette étude était menée par Fuchs et Coll. (131), sur des femmes entre 34 et 59 ans, toutes sans antécédents de cancers, syndrome inflammatoire du côlon ou d'antécédents génétiques de polypes et suivies pendant 16 années. Rien n'a pu prouver que les fibres alimentaires réduisent le risque de cancer colorectal.

Que les sujets consomment 9,8 grammes de fibres par jour ou 24,9 grammes de fibres par jour, le risque relatif moyen oscille entre 0,84 et 1. La différence n'est pas assez significative selon les auteurs. De plus, ni la consommation constante de fibres céréales, ni celle de fibres végétales, n'a été associée à la diminution de l'incidence du cancer colorectal.

D'après Fuchs, ce résultat n'est pas amputable à des mesures imprécises de la consommation de fibres, car les résultats restent inchangés même lorsque les femmes qui ont modifié sensiblement leur consommation de fibres, ont été exclues au cours des six premières années d'observation.

Les scientifiques admettent une légère diminution de l'incidence du cancer lorsqu'il y a une consommation quotidienne de fibres, associée à un apport raisonnable en folates.

De même, une étude prospective finlandaise (132) de 1999, n'a elle aussi, pas pu établir de lien entre la consommation de fibres alimentaires (fibres solubles, insolubles et fibres issues du seigle) et le risque de cancer colorectal. Pourtant, contrairement à d'autres études où la consommation de fibres est parfois dérisoire, la population interrogée ici, consommait entre 16 et 34 grammes de fibres par jour.

Entre 2002 et 2006, une équipe norvégienne dirigée par Bakken (133) a étudié la consommation du pain complet, riche en fibres, et son action possible dans la réduction du risque d'apparition d'adénomes. Les informations ont été recueillies à partir de questionnaires de fréquence de consommation alimentaire. Cette étude a inclus 78 254 femmes qui ont ensuite été suivies afin de diagnostiquer d'éventuels cancers colorectaux. Durant les neuf années d'études, 795 cancers colorectaux ont été détectés.

Les associations entre la consommation de pain complet et le risque de cancer colorectal ont été sondées grâce au modèle à risque proportionnel (régression de Cox). C'est une classe de modèle de survie en statistique qui étudie le temps écoulé avant qu'un événement ne survienne.

Lorsque les résultats de l'étude sont comparés, le groupe consommant le moins de pain complet a un risque relatif de déclarer un cancer, de 0,89 ; tandis que le groupe consommant beaucoup de pain complet a un risque relatif de 0,86.

Dans l'ensemble, cette étude conclut qu'il n'y a aucune association entre la consommation de pain complet et le risque de cancer colorectal.

Les auteurs admettent que l'enquête a des limites. Le petit nombre de cas et l'évaluation de l'exposition sont notamment préoccupants. En effet, il n'y a eu qu'une seule mesure de l'apport alimentaire, obtenue au début de l'étude. Or la consommation de pain complet est susceptible de changer au fil du temps. Finalement, un biais de confusion peut intervenir. En outre, la classification du pain en fonction de sa teneur en graines entières (raffinées/partiellement raffinées/ complètes) peut ne

pas avoir été claire pour tous les participants, ce qui rend difficile de choisir le type de pain correct.

Treize études prospectives de cohorte recensées par Park et Coll. (134) ont analysé les relations entre fibres alimentaires et cancer colorectal. 725 628 femmes et hommes ont été suivis pendant 6 à 20 ans. Chaque étude a fourni des données sur la consommation de base des aliments et nutriments, toutes recueillies à l'aide de questionnaires spécifiques. Parmi les différentes études, l'apport moyen de fibres chez les hommes varie entre 14 et 28 grammes par jour, contre 13 à 24 grammes de fibres par jour chez les femmes.

La source majeure de fibres alimentaires variait en fonction des études. Les fibres céréaliers dominent en Europe, alors qu'en Amérique du Nord, ce sont plutôt les fibres des fruits et des légumes qui sont consommées.

L'apport de fibres alimentaires dans cette analyse est significativement associé à un risque de cancer colorectal diminué de 16% dans le quintile le plus élevé par rapport au plus faible (risque relatif de 0,84).

Le tableau 15 ci-après rassemble les études prospectives qui viennent d'être citées.

Tableau 15 : Fibres et cancer colorectal -- résultats des études de cohorte

Années	Auteurs	Résultats
1999	Fuchs et Coll. (USA)	0
1999	Pientinen et Coll. (Finlande)	0
2005	Park et Coll. (Monde)	-
2006	Bakken et Coll. (Norvège)	0
2014	Bradbury et Coll. (Europe)	-

« - » = risque relatif diminué

« 0 » = pas d'association

IV.2.3. Les études randomisées contrôlées

Il existe peu d'études randomisées ayant cherché un lien entre les fibres et le cancer colorectal.

En 1995, MacLennan R. et Coll. (135) ont mené un essai clinique pour évaluer les effets d'une diminution de l'apport de graisses alimentaires de 25%, sur l'incidence de l'adénome. De plus, ils ont aussi évalué l'incidence du cancer, en complétant le régime alimentaire avec 25 grammes de son de blé quotidiens et une capsule de β -carotène (20 milligrammes par jour).

Pour cela, ils ont effectué un essai randomisé en double aveugle contre placebo. Le critère d'inclusion à l'étude était la confirmation histologique d'au moins un adénome colorectal, ainsi que la suppression de tous les polypes existants, par coloscopie.

Les changements alimentaires ont été initiés individuellement, par des diététiciens et des infirmières. Puis, la surveillance au cours du temps a eu lieu grâce à des coloscopies et biopsies, évaluant les localisations, les tailles et l'histologie des polypes intestinaux.

Concernant la prise de son de blé, riche en fibres, des réductions non significatives du risque d'adénome colorectal, ont été trouvées avec la prise de celui-ci. A 24 mois, le odds ratio était à 0,8. A 48 mois, celui-ci était encore à 0,8. Le son de blé n'a donc eu aucun effet sur l'incidence totale d'adénomes.

Cependant, leurs données suggèrent que le son de blé peut interagir avec la diminution des graisses, afin de réduire l'incidence des gros adénomes (>10mm).

Une autre étude randomisée sur le régime alimentaire pauvre en graisses et riche en fibres a été réalisée à Toronto (136). Après une polypectomie des adénomes colorectaux, 201 patients ont été inclus dans cette étude d'intervention (régime avec moins de 50 grammes de lipides par jour et plus 50 grammes de fibres par jour) contre un régime canadien « normal », riche en lipides, faible en fibres. Ils ont été répartis en deux groupes : dans le premier, les sujets sont soumis à un régime pauvre en graisses et enrichi en fibres, alors que dans le second, ils sont soumis à leur régime habituel.

Après 12 mois d'observation, la consommation de lipides représentée 25% de l'énergie totale du régime pauvre en graisses, contre 33% du régime occidental. De même, la consommation de fibres était de 35 grammes pour le premier régime, contre 16 grammes dans le régime normal.

Et après 24 mois de suivi, les auteurs ont obtenu la moyenne des taux d'incidences cumulées. L'incidence cumulée correspond au risque moyen de contracter une maladie (adénome colorectal), pendant la période pour un individu de la population. Ici, la moyenne obtenue était de 1,2 pour la récurrence des polypes néoplasiques. Pour cela, une coloscopie totale a été réalisée après deux années de suivi, afin d'effectuer un comptage des éventuels adénomes apparus chez les sujets de chacun des deux groupes.

Cela suggère donc qu'il n'y a pas de différence significative de développer des adénomes, dans les différents groupes de régime.

Notons que les résultats diffèrent entre les hommes et les femmes. Une augmentation de l'incidence des adénomes a été observée chez les hommes suivant le régime pauvre en graisses et riches fibres, contrairement aux femmes. Cela peut potentiellement s'expliquer par les biais de confusion, d'abandon...

Cependant, comme toutes les études, cet essai a des limites. En effet, les auteurs expliquent que les 201 participants ont eu accès à des conseils diététiques, mais tous n'ont pas suivi ces conseils, ni n'ont effectué leurs coloscopies de suivi. 26 sujets (21 du premier régime et 5 de l'autre), n'ont pas effectué la coloscopie finale. Parmi ces sujets, 15 se sont retirés dans les 4 premiers mois, 14 autres dans la première année.

Une étude américaine plus récente du début des années 2000, dirigée par Schatzkin (137), a elle aussi, testé l'hypothèse d'une intervention diététique dans l'inhibition du développement des adénomes colorectaux récurrents (souvent précurseurs de cancer). Ils ont réparti au hasard, 2079 hommes et femmes dans deux groupes. Ces sujets avaient tous eu des adénomes retirés dans les six mois précédents l'étude. Dans le premier groupe, les participants étaient soumis à un régime intensif, avec peu de graisses (moins de 20% des apports caloriques totaux), mais enrichi en fibres (18 grammes de fibres alimentaires pour 1000 kilocalories), ainsi que des fruits et légumes en quantité. Dans le deuxième groupe, les sujets devaient suivre leur régime habituel.

Ils ont été suivis pendant quatre années, et subi deux coloscopies de contrôle au cours de l'étude. Parmi les sujets du groupe d'intervention, 39,7% ont développé au moins un adénome récidivant, contre 39,5% dans le groupe de contrôle. Les scientifiques ont donc conclu qu'adopter un régime spécifique, n'influence pas le risque de récurrence de polypes colorectaux.

Une étude japonaise menée par Ishikawa et Akedo (138) a quant à elle, étudié l'association entre un régime enrichi en fibres et en *Lactobacillus casei*, probiotique qui renforcerait les défenses immunitaires. 398 sujets libérés de leurs adénomes antérieurs, ont été répartis au hasard dans quatre groupes : les premiers avaient un régime enrichi en son de blé (95 sujets), les seconds avaient un régime riche en *Lactobacillus casei* (96 sujets), les troisièmes consommaient les deux en abondance (96 sujets), tandis que les derniers gardaient leur régime habituel (93 sujets).

Le critère d'évaluation principal était la présence ou non de tumeurs colorectales après deux et quatre années d'études. Après évaluation des statistiques, les auteurs ont obtenu un odds ratio pour la survenue de tumeurs colorectales de 1,3 pour le groupe consommant majoritairement du son de blé, et 0,76 pour le groupe du *Lactobacillus casei*. La survenue de tumeurs dans le groupe consommant son de blé et probiotiques, était plus importante, que dans les groupes séparant les prises.

Il y avait un nombre significativement plus élevé de grandes tumeurs colorectales (>10 millimètres) dans le groupe du son de blé, après quatre ans de suivi. Le taux d'apparition de tumeurs était par contre plus bas dans le groupe du probiotique.

Finalement, une étude plus spécifique a analysé les effets des fibres issues des légumineuses (notamment le lupin et le soja) et des agrumes. Fechner et ses collègues allemands (139), ont cherché à étudier les facteurs putatifs des fibres sur le risque de cancer colorectal. Leur volonté était de comparer les effets physiologiques des fibres de trois légumineuses et agrumes, sur les lipides circulants du sang et sur la santé du côlon. Lorsque l'étude a pris fin, des prélèvements de fèces et des prises de sang ont eu lieu.

La consommation importante de lupin a augmenté les quantités de matières fécales par rapport aux informations de départ. De plus, la consommation enrichie en lupin augmente la formation d'acides gras à chaîne courte, diminue le pH fécal et augmente

l'excrétion d'acides biliaires primaires. Le lupin et le soja diminuent aussi la concentration fécale en acides biliaires secondaires. La fonction colique est donc améliorée par ces différentes fibres qui apportent des effets bénéfiques sur le risque de cancer colorectal. En effet, comme évoqué précédemment, les fibres, par l'augmentation du volume fécal, diluent et neutralisent les acides biliaires. Elles lient aussi les acides biliaires par adsorption, ce qui réduit l'interaction entre les sels biliaires (promoteurs de la carcinogénèse) et la muqueuse colique.

D'après les auteurs, les préparations à base de fibres, peuvent donc prévenir la constipation car ils améliorent la consistance des selles et le temps de transit fécal, ce qui est un critère indispensable à l'élimination d'éventuels cancérogènes.

Le tableau 16 ci-après rassemble les essais randomisés qui viennent d'être cités.

Tableau 16 : Fibres et cancer colorectal -- résultats des essais randomisés

Années	Auteurs	Résultats
1994	McKeown-Eyssen et Coll. (Canada)	0
1995	MacLennan et Coll. (Australie)	0
2000	Schatzkin et Coll. (USA)	0
2005	Ishikawa et Coll. (Japon)	+
2013	Fechner et Coll. (Germany)	-

« - » = risque relatif diminué

« 0 » = pas d'association

« + » = risque relatif augmenté

IV.2.4. Les méta-analyses

Pour étudier l'association entre la consommation de fibres alimentaires et les graines complètes, et le risque de cancer colorectal, Aune et Coll. (67) ont effectué une méta-analyse réunissant 25 études prospectives. En résumant toutes les informations apportées par ce travail, ils ont rapporté que le risque relatif de développer un cancer colorectal pour une consommation de 10 grammes de fibres totales par jour, était de 0,90. Le risque relatif est de 0,93 pour les fibres issues des fruits, 0,98 pour les fibres des légumes, 0,62 pour les fibres des légumineuses, et 0,90 pour les fibres céréaliers.

La moyenne des risques relatifs pour une consommation plus importante de trois portions par jour de graines complètes est de 0,83.

Les résultats montrent donc une réduction de 10% du risque de cancer colorectal pour chaque dizaine de gramme de fibres totales et céréalières ingérées par jour ; et près de 20% de réduction du risque pour trois portions de graines complètes quotidiennes (90 grammes par jour).

Ainsi, une consommation importante de fibres alimentaires, notamment de fibres céréalières et graines complètes, a été associée à une diminution du risque de cancer colorectal. Contrairement à la consommation de fibres issues des fruits et légumes.

Cette méta-analyse a plusieurs points forts. Elle est basée sur des études prospectives, ce qui élimine les biais de sélection et les pertes de mémoire. De plus, l'analyse inclut presque 2 millions de participants.

Cependant, il est probable que les faibles associations inverses entre les fibres alimentaires et le risque de cancer colorectal pourraient résulter de confusions non mesurées ou résiduelles avec d'autres facteurs alimentaires ou de mode de vie. En effet, les apports plus élevés en fibres alimentaires, sont souvent associés à d'autres comportements, tels que des apports plus élevés en calcium ou acide folique, une activité physique augmentée ou encore de faibles prises d'alcool ou de tabac.

L'évidence des effets protecteurs des fibres sur la formation des adénomes et la transformation en cancer colorectal, est donc peu claire. Il existe des divergences de résultats entre les différentes études, notamment à cause des erreurs de mémoire, des biais de sélection ou des problèmes de taille des échantillons.

Une méta-analyse moins récente (2001), réalisée par Sengupta et Coll. (140), regroupe 24 études cas-témoins conduites entre 1998 et 2000. 16 de ces études montrent une protection des fibres par rapport au cancer colorectal. En revanche, sur 13 études d'observation, seules 3 études montrent un effet protecteur des fibres contre le cancer colorectal et 4 concluent à un effet protecteur global des végétaux. Dans cette méta-analyse, seules 5 études d'observation étudiaient l'effet d'une supplémentation en fibres sur le risque de cancer colorectal et aucune n'a pu mettre en évidence un effet protecteur.

Les deux méta-analyses citées nous font comprendre qu'il est difficile d'affirmer que les fibres exercent un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal.

IV.2.5. Synthèse

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats des études précédentes. (Tableau 17)

Tableau 17 : Les fibres et le cancer colorectal -- résultats des études

TYPE D'ETUDES	FIBRES			TOTAL DES ETUDES ANALYSEES
	-	0	+	
Cas-témoins	31 (6±)	3	0	40
Cohorte	2	3	0	5
Essais randomisés	1	3	1	5
Totaux	40	9	1	50

« - » = risque relatif diminué

« 0 » = pas d'association

« + » = risque relatif augmenté

Les résultats des différentes études analysées ici, invitent à la prudence, quant aux conclusions à tirer. Ce sont les études cas-témoins majoritairement, qui démontrent un effet protecteur des fibres vis-à-vis du cancer colorectal. Cependant, les études cas-témoins possèdent de nombreux biais.

A contrario, une petite majorité des études de cohorte exposées, n'a pas révélé d'action bienfaitrice des fibres, ni même d'action dans la récurrence des adénomes colorectaux. Et cela a été confirmé par les essais randomisés.

Pour le moment, il est encore difficile de conclure à une action protectrice des fibres, bien que les études in vitro semblent prometteuses. Notons qu'il ressort souvent de ces études, que c'est une association de facteurs différents (régime équilibré, activité physique quotidienne, peu d'alcool...) qui prise dans son ensemble, qui permet une action protectrice globale du cancer colorectal.

Il existe une étude beaucoup plus conséquente : The Food, Nutrition and the Prevention of Cancer : a global perspective. (82) Cette étude globale a été créée par la Fondation Mondiale de Recherche sur le Cancer et l'Institut Américain de Recherche sur le Cancer. Elle regroupe un maximum d'études effectuées à travers le monde et les résume dans un seul et unique rapport.

Depuis une vingtaine d'années, ce rapport international est la source d'informations la plus importante sur l'alimentation, la nutrition et le cancer. Il est devenu le texte de référence des gouvernements du monde entier, pour la société civile, pour les organisations de santé ainsi que pour les centres d'enseignements et de recherches.

Concernant les fibres, le rapport a analysé 16 études de cohorte et 91 études cas-témoins. La plupart des études ont montré une diminution du risque de cancer colorectal avec une consommation augmentée en fibres.

Les données de méta-analyses d'études de cohorte ont mis en évidence une diminution du risque de 10% par 10 grammes de fibres consommées par jour. Cependant, des hétérogénéités ont été observées, notamment par manque de définition claire des fibres alimentaires en fonction des études. Une analyse groupée de 8100 cas de cancers colorectaux parmi 730 000 participants, suivis pendant 6 à 20 ans, a montré une association inverse peu significative entre le risque de cancer colorectal et les groupes consommant le plus de fibres.

Toutes les études analysées par le rapport, évaluent la consommation de fibres alimentaires et non une éventuelle supplémentation diététique en fibres. Ainsi, même si une relation dose-réponse se démarque clairement, soutenue par des mécanismes nettement identifiés, il ne faut pas exclure des confusions possibles avec d'autres éléments associés.

IV.3- Les études sur les microconstituants végétaux

IV.3.1. Les caroténoïdes

Une étude cas-témoins de 2000 menée par Slattery (88), a voulu étudier le rapport entre les différents caroténoïdes et le risque de cancer colorectal. Pour cela, les données alimentaires ont été recueillies à partir d'un questionnaire rétrospectif et les valeurs nutritives des caroténoïdes alimentaires ont été obtenues auprès du département américain de l'agriculture. Les informations ont été collectées parmi des sujets ayant présentés des adénomes colorectaux et 2410 témoins.

Les résultats sont positifs, la lutéine serait protectrice vis-à-vis du cancer colorectal (OR= 0,83) ; l'association inverse la plus importante constatée, se trouve parmi les sujets dont le diagnostic de cancer colorectal a été fait jeune. Cependant, l'association avec les autres caroténoïdes n'est pas remarquable.

Les sources les plus importantes de lutéine sont les épinards, le brocoli, la laitue, les tomates, les oranges, les carottes et le céleri. L'étude suggère qu'incorporer ses fruits et légumes dans son régime alimentaire, peut aider à réduire le risque de développer un cancer colorectal.

Une autre étude cas-témoins a analysé les effets des caroténoïdes dans la population chinoise. Entre juillet 2011 et octobre 2013, des chercheurs (141) ont inclus 845 cas à risque important de développer un cancer colorectal (présence ultérieure d'adénomes, hérédité...), et 845 témoins de contrôle.

Il en ressort que la β -cryptoxanthine serait fortement protectrice du cancer colorectal. Lorsqu'ils comparent les résultats, les scientifiques notent que les populations consommant le plus de β -cryptoxanthine, diminuent leur risque de développer un cancer colorectal de 77% (OR= 0,23). De plus, dans des proportions moins importantes, d'autres caroténoïdes seraient protecteurs tels que l' α -carotène (OR= 0,50), le β -carotène (OR= 0,67), et le lycopène (OR= 0,51).

Aucune association n'a été démontrée avec la prise de lutéine ou de zéaxanthine.

Les effets protecteurs des α -carotène, β -cryptoxanthine et lycopène, sont retrouvés parmi les femmes et les hommes ; alors que les effets du β -carotène prédominent chez l'homme.

Une étude cas-témoins pilotée par Murtaugh (142) a cherché à démontrer les effets des antioxydants et caroténoïdes sur le risque de cancer colorectal. Les données ont été recueillies entre septembre 1997 et septembre 2002. Après étude des résultats, les auteurs ont conclu que même de faibles apports en lycopène et vitamine E étaient associés à une diminution du risque de cancer colorectal chez la femme. Cependant, aucune association n'a été observée avec la prise de lutéine, β -carotène, vitamine C ou sélénium, que ce soit chez l'homme et chez la femme.

En 2006, une étude de cohorte dirigée par Jung (143) a eu lieu aux Etats-Unis. Tous les mois, les 29 263 participants (tous des hommes) ont complété des questionnaires de fréquence alimentaire. Les associations entre la prise de caroténoïdes alimentaires et le risque de développement d'adénomes colorectaux ont été étudiées en prenant en compte les sites anatomiques, le stade, le statut tabagique ou encore la consommation d'alcool.

3 997 hommes ont été diagnostiqués avec des adénomes colorectaux.

Les β -carotènes totaux, ainsi que les β -carotènes alimentaires, le lycopène et les lutéine/zéaxanthine, sont ici aussi, présentés comme protecteurs du cancer colorectal. L' α -carotène et la β -cryptoxanthine n'ont pas montré d'effets protecteurs. (Tableau 18)

Tableau 18 : Les effets des différents caroténoïdes (Source: Jung et Coll. (143))

Types de caroténoïdes	Odds ratio (OR ou estimation du risque relatif)
β -carotène total (aliments + supplément)	0,78
β -carotène alimentaire	0,72
Lycopène	0,83
Lutéine / zéaxanthine	0,86
α -carotène	1,09
β -cryptoxanthine	1,49

De plus, Jung a observé que les associations inverses citées, ne sont pas significativement différentes lorsque sont ajoutés les facteurs environnementaux et liés au style de vie (tabac, alcool...).

L'étude avait de nombreux points forts : le suivi important des sujets et l'utilisation de plusieurs questionnaires alimentaires afin d'éviter les erreurs de classification des caroténoïdes. Aussi, en raison de la grande taille de l'échantillon et des nombreuses informations recueillies (emplacement et histologie des adénomes), les auteurs ont pu examiner si les associations différaient selon les caractéristiques des adénomes (avec des potentiels malins différents).

Les auteurs d'une méta-analyse (144) ont voulu analyser les associations entre la prise de différents caroténoïdes spécifiques et le risque de cancer colorectal. Pour cela, ils ont utilisé les données de 11 études de cohorte menées aux Etats-Unis et en Europe. La consommation de caroténoïdes a été évaluée grâce à des questionnaires et le suivi a eu lieu entre 1980 et 2003. 7885 cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués parmi les 702 647 participants.

En général, dans cette étude, aucune association flagrante n'a pu être établie entre la consommation de caroténoïdes spécifiques et le risque de cancer colorectal. (Tableau 19)

Tableau 19 : Les risques relatifs d'apparition du cancer colorectal par quintile de l'apport en caroténoïdes (Source: Männistö et Coll. (144))

Quintile Caroténoïdes	Quintile A	Quintile B	Quintile C	Quintile D
α -carotène	RR= 1,01	RR= 1,05	RR= 0,99	RR= 0,87
β -carotène	RR= 0,97	RR= 0,95	RR= 0,91	RR= 0,90
β -cryptoxanthine	RR= 0,96	RR= 0,93	RR= 0,90	RR= 0,93
Lycopène	RR= 1,01	RR= 0,93	RR= 0,92	RR= 1,01
Lutéine + zéaxanthine	RR= 0,90	RR= 0,89	RR= 0,84	RR= 0,89

RR : risque relatif

Pour résumer, trois études cas-témoins ont été analysées, ainsi qu'une étude de cohorte et une méta-analyse ; toutes ont des résultats différents. En effet, les scientifiques admettent des limites aux études. En effet, il est difficile d'évaluer l'activité biologique des caroténoïdes, car elle varie considérablement selon le mode de cuisson ou la présence d'autres constituants tels que les lipides. De plus, les fruits et légumes sont évidemment aussi riches en folates et vitamines qui peuvent influencer les résultats.

IV.3.2. Les polyphénols

Une étude cas-témoins évaluant l'association entre la prise de polyphénols et le risque de cancer colorectal, a été menée au Japon en 2012. Wang et Coll. (145) ont notamment cherché à étudier les effets des polyphénols du café et du thé. Les polyphénols du thé n'auraient pas de lien avec le cancer colorectal. Les polyphénols du café, quant à eux, seraient protecteurs vis-à-vis du cancer colorectal.

Dans une étude (146) beaucoup plus importante, le lien entre la prise de différents flavonoïdes et le risque de cancer colorectal a été étudié grâce à deux études prospectives de cohorte. L'objectif de l'étude était d'examiner la possible diminution du risque de cancer avec une prise plus importante de flavonoïdes variés (flavonols, flavones, flavonones, flavan-3-ols et anthocyanes).

Pour cela, les chercheurs ont évalué la consommation de ces polyphénols chez 42 478 hommes et 76 364 femmes. Le suivi a eu lieu pendant 26 années, et ils ont recensé 2519 cas de cancers colorectaux. Dans aucune des deux études de cohorte, la consommation des différents flavonoïdes n'a été associée avec le risque de cancer colorectal. Lorsque les auteurs comparent les quintiles les plus haut avec ceux consommant le moins de polyphénols, le risque relatif des flavonols est de 1,04, 1,01 pour les flavones, 0,96 pour les flavonones, 1,07 pour les flavan-3-ols, et 0,98 pour les anthocyanes.

L'hypothèse d'une diminution du risque de cancer colorectal chez les sujets consommant beaucoup de flavonoïdes n'est donc pas démontrée ici.

Les flavonoïdes et lignanes sont des polyphénols possédant une activité anticancéreuse *in vitro* et *in vivo*. Une étude espagnole menée par Zamoras-Ros (147) visait à évaluer l'association entre les apports de flavonoïdes et lignanes avec le risque de récurrence du cancer colorectal, et la survie globale chez les patients atteints du cancer. Le suivi s'est déroulé à l'aide de questionnaires alimentaires et le recueil d'informations concernant le mode de vie. Après près de 9 années de suivi, 32% des patients atteints de la maladie sont décédés, et 24% ont récidivé.

Les flavonoïdes totaux n'ont été associés ni avec la récurrence du cancer colorectal (rapport de risque de 1,13 lorsque les auteurs comparent les deux quintiles extrêmes), ni avec la survie globale (rapport de risque de 1,06). Selon cette étude, le pronostic du cancer colorectal n'est pas influencé par les différents flavonoïdes.

Les isoflavones ont aussi des effets anticancéreux *in vitro*. Une méta-analyse (148) de 4 études prospectives et 7 études cas-témoins étudiant la consommation de soja, les isoflavones et le risque de cancer colorectal, a conclu qu'il n'y avait pas d'association entre la prise de soja et le risque d'apparition de cancer colorectal chez l'homme. A contrario, l'analyse a observé une diminution de 21% du risque de cancer colorectal chez les femmes.

Les auteurs admettent cependant que leur analyse a des limites. En effet, la consommation d'isoflavones et de soja en général, diffère parmi les différentes populations, rendant l'interprétation des résultats difficile.

Une étude cas-témoins coréenne plus récente de 2013, a elle aussi tenté d'évaluer l'association entre la prise de soja et le risque de cancer colorectal. Contrairement aux études précédentes, Shin et Coll. (149) ont voulu tenir compte des différents sites de développement du cancer colorectal.

La source alimentaire la plus abondante d'isoflavones, était ici le tofu (fromage de soja), suivie des graines de soja, de la pâte de soja et du lait de soja.

Les résultats sont éloquentes, lorsque les aliments à base de soja sont pris dans leur ensemble, il y a une réduction du risque de cancer colorectal parmi la population consommant le plus de soja, hommes et femmes confondus (odds ratio = 0,62). Si les éléments sont pris séparément, la consommation de pâte de soja fermentée a été associée à l'augmentation du risque de cancer colorectal chez l'homme. De même, les

hommes et femmes consommant du lait de soja et du tofu de façon modérée, augmenteraient leur risque de cancer colorectal.

En comparant le groupe consommant le moins d'isoflavones, avec celui en consommant le plus, les auteurs ont montré une réduction du risque de cancer colorectal chez l'homme uniquement.

Les auteurs ont aussi cherché à comparer les différents sites de développement du cancer. Ainsi, la consommation modérée ou peu importante de tofu augmenterait le risque de cancer rectal et proximal du côlon chez l'homme ; tandis que ce serait plutôt le cancer distal du côlon qui toucherait les femmes. La consommation de lait de soja diminuerait le risque de cancer colorectal (tous sites confondus) chez les hommes, alors qu'aucun lien n'a pu être établi chez la femme.

Pour récapituler, bien que les quartiles intermédiaires aient été associés à une augmentation du risque de cancer colorectal, les quartiles dont la consommation de produits issus du soja est importante, sont associés à un risque réduit. Cette association est d'autant plus remarquable sur les cancers distal et rectal.

Les études épidémiologiques n'affirment pas une véritable diminution du risque de cancer colorectal lorsque sont consommés suffisamment de polyphénols. Certains scientifiques tentent d'extrapoler les observations obtenues dans les études de lignées cellulaires (*in vitro*) du cancer colorectal afin de les attribuer à l'homme, mais aucune de ces fonctionnalités expérimentales n'ont pour le moment été prouvées de se produire chez l'homme. La synthèse des résultats d'études incluses dans ce travail est éloquente ; aucune étude n'a pu démontrer une diminution du risque de cancer colorectal lors d'une consommation plus importante en flavonoïdes. En effet, de nombreuses variables rentrent en jeu, telles que les concentrations de polyphénols, leur stabilité et/ou oxydation, ainsi que le temps d'exposition. (91)

IV.3.3. Les microconstituants des *Brassicaceae*

La consommation de Brassicaceae (*Brassica spp.*) serait protectrice vis-à-vis du cancer colorectal, notamment grâce à leur concentration importante en produits de dégradation du glucosinolate comme les isothiocyanates.

Une étude prospective menée à Singapour par Seow et Coll. (150), a voulu comparer 213 nouveaux cas présentant un cancer colorectal et 1194 sujets de contrôle. Pour cela, les patients ont été recrutés entre avril 1993 et décembre 1998, et des prises de sang ont été effectuées afin d'établir le génotype de chaque sujet (glutathion-S-transférase mu I (GSTM1), glutathion-S-transférase théta I (GSTT1), glutathion-S-transférase pi 1 (GSTP1)).

Lorsque les sujets ont été séparés en deux groupes : forte consommation (au-dessus de la moyenne) et faible consommation (en dessous de la moyenne), le groupe consommant le plus d'isothiocyanates a été associé à la réduction du risque de cancer colorectal. Cette diminution n'est cependant pas significative (risque relatif de 0,81). Les auteurs affirment aussi qu'il n'y a pas de différence significative de résultat parmi les sujets fumeurs.

L'étude démontre également que dans la population asiatique, l'association inverse diffère selon le génotype de la glutathion-S-transférase, enzyme catalysant les isothiocyanates. Chez les sujets ne présentant pas les génotypes GSTM1 et T1, les scientifiques observent 57% de diminution du risque de cancer colorectal dans le groupe à forte consommation de crucifère par rapport au deuxième groupe. Cela confirme l'hypothèse que les isothiocyanates des crucifères modifient le risque de cancer colorectal chez les sujets présentant une activité glutathion-S-transférase faible par une métabolisation et excrétion des métabolites plus lente.

Cette diminution du risque de cancer colorectal n'est pas observée chez les sujets positifs à un ou deux de ces génotypes d'enzymes métaboliques.

Une autre étude sur la population chinoise a étudié le lien entre la consommation de crucifères, le polymorphisme de la glutathion-S-transférase et le risque de cancer colorectal. Vogtmann et Coll. (151) ont évalué la consommation de crucifère à l'aide de questionnaires alimentaires ainsi que le niveau d'isothiocyanates dans les urines.

Les auteurs n'ont pas trouvé que la consommation de crucifères ou le niveau urinaire d'isothiocyanates étaient significativement associés au risque de cancer colorectal. En outre, il n'y avait aucune indication d'une interaction entre les crucifères et les différents génotypes de la glutathion-S-transférase, sur le risque de cancer colorectal.

La force de cette étude est l'analyse hebdomadaire des urines. En effet, bien que la consommation de crucifères soit difficile à évaluer précisément, les analyses urinaires quant à elle sont plus exactes.

Dans la méta-analyse de Wu et Coll. (152), 24 études cas-témoins et 11 études de cohorte ont été analysées afin d'évaluer la relation entre la consommation de crucifères et le risque de cancer colorectal. Les études ont été sélectionnées jusqu'en avril 2012 et sont internationales. Ainsi, les 11 études prospectives parviennent des Etats-Unis, de Chine, de Finlande, ou encore des Pays-Bas. Les études cas-témoins incluent aussi d'autres pays du monde (Inde, Russie, Espagne, Japon, Canada, Italie, Uruguay...).

Lorsque les auteurs ont analysé et résumé les résultats de toutes les études incluses, une consommation importante de crucifères a été associée à une petite réduction du risque de cancer colorectal (risque relatif de 0,82).

1 étude de cohorte et 8 études cas-témoins ont notamment étudié l'association entre la prise de choux et le risque de cancer colorectal. La prise importante de choux réduirait le risque de développement du cancer colorectal (risque relatif de 0,76).

3 études de cohorte et 3 études cas-témoins ont quant à elles étudié l'effet du brocoli sur le cancer colorectal. La protection est moins significative que le chou mais présente (risque relatif de 0,82).

Les effets protecteurs des crucifères dominant davantage dans les études cas-témoins que dans les études prospectives. De plus, l'association inverse est d'autant plus importante pour le cancer distal du côlon.

Comme toutes études, cette méta-analyse a des limites. La consommation plus importante en crucifères est souvent associée à d'autres habitudes de vie (consommation peu importante d'alcool et de viande rouge, prise quotidienne de fruits et légumes variés...). Notons tout de même que les analyses sont toujours ajustées afin de supprimer l'effet des facteurs de confusion.

Les légumes issus dans la famille des *Brassicaceae* sont uniques de par leur richesse en composés soufrés appelés glucosinolates. Les études expérimentales et épidémiologiques sur les glucosinolates et leurs métabolites montrent généralement un lien clair entre la consommation de ces légumes et la prévention du cancer

colorectal. Cependant, comme évoqué préalablement, ce lien peut être compliqué par les polymorphismes génétiques. Les résultats d'études épidémiologiques récentes (150), suggèrent que les effets protecteurs de la consommation de *Brassicaceae* serait influencés par notre héritage génétique et de la capacité de chaque individu à métaboliser et éliminer les produits de l'hydrolyse des glucosinolates. (96) De plus, aucune des études résumées dans ce travail, n'a pris en compte les modes de cuissons de ces légumes qui se consomment pourtant majoritairement cuits. Cela pourrait fortement perturber des résultats de ces études.

IV.3.4. Les microconstituants soufrés de l'ail

L'ail, appartenant au genre *Allium*, est largement consommé à travers le monde. Il est fréquemment utilisé aux Etats-Unis, en supplémentation diététique depuis les années 1990. The World Cancer Research Fund et l'institut de recherche sur le cancer américain rapportent qu'il existe une association probable entre l'ail et ses cousins et une réduction du risque de cancer colorectal. Ces affirmations sont principalement basées sur des évidences précliniques et des études cas-témoins, rarement sur des études de cohorte.

Les études en laboratoire révèlent continuellement que les composés issus des *Alliums* pourraient être protecteurs vis-à-vis du cancer colorectal, mais les résultats des études épidémiologiques sont souvent peu remarquables, voire contradictoires.

En 2000, une méta-analyse menée par Fleischauer (153) a voulu explorer les effets de l'ail cru et cuit sur le cancer colorectal. 4 études cas-témoins et 3 études de cohorte ont été analysées.

Pour la consommation d'ail cru et cuit confondus, le risque relatif moyen de cancer colorectal est de 0,69. L'ail serait donc protecteur. (Tableau 20)

Tableau 20 : La consommation d'ail et le cancer colorectal dans plusieurs études épidémiologique (Source: Fleishauer et Coll. (153))

REFERENCES	CONSOMMATION	ODDS RATIO	RISQUE RELATIF
Etudes Cas-témoins			
Iscovich et Coll. (Argentine) 1992	67-248 portions/an	0,42	-
	>248 portions/an	0,22	-
Le Marchand et Coll. (USA) 1997	0,38-0,99g/j	0,9	-
	1,0-1,8g/j	0,9	-
	>1,8g/j	0,8	-
Hu et Coll. (Chine) 1991	>0 kg/an	0,21	-
Etudes de cohorte			
Steinmetz et Coll. (USA) 1994	0,5 portions/sem	-	1,07
	>1 portions/sem	-	0,68
Giovannucci et Coll. (USA) 1994	>2 portions/sem	-	0,77
Dorant et Coll. (Pays-Bas) 1996	Exclusivement de l'ail	-	1,36
	Ail et autres	-	0,93
	supplémentations		

Les 3 études cas-témoins montrent une association inverse pour les niveaux de consommation importante d'ail et le cancer colorectal. En outre, une étude suggère même un effet protecteur significatif avec une relation entre l'incidence des polypes adénomateux colorectaux et la consommation d'ail. (102)

De même, les 2 études prospectives américaines rapportent un effet protecteur contre le cancer du côlon, d'une consommation importante d'ail.

En revanche, la seule étude qui analysait la supplémentation diététique en ail n'a pas établi d'association avec l'incidence du cancer colorectal.

Une autre méta-analyse plus récente (2013), dirigée par Hu (154), a travaillé sur les composés de l'ail et le risque de cancer colorectal. 5 études prospectives de cohorte ont été incluses et toutes concluent à une non association entre la consommation d'ail (ou une supplémentation diététique d'ail) et le risque de cancer colorectal (risque relatif compris entre 0,97 et 1,18). La consommation d'ail est même ici associée à une augmentation en de 7% du risque de cancer du côlon, de 2% du cancer du rectum. Ce résultat n'est pas significatif, contrairement à la supplémentation diététique en ail qui est associée à une augmentation du risque supérieure à 10% (17% pour le cancer du rectum). Il n'y a pas d'association avec le risque du cancer du côlon proximal et distal.

Le point fort de cette analyse est la taille de l'échantillon (335 923 sujets), qui lui confère suffisamment de pouvoir de révéler la véritable relation entre la consommation d'ail et le risque de développer un cancer colorectal. Deuxièmement, comme pour les analyses précédentes, les études de cohorte sont conçues pour minimiser les biais de sélection et les erreurs de mémorisation.

Cependant, l'unité de consommation de l'ail n'a pas été standardisée parmi les différentes études. De plus, seules des études publiées au Royaume-Uni ont été incluses dans cette méta-analyse. Des biais de publication peuvent donc intervenir bien qu'aucun n'ait été détecté.

Une analyse plus généraliste s'est intéressée aux effets de l'oignon et de l'ail sur différents cancers humains. Pour cela, Galeone et Coll. (101) ont utilisé les données d'études cas-témoins italiennes et suisses. Concernant les cancers du gros intestin, le suivi a eu lieu entre 1992 et 2001. Lorsque les sujets consommés des oignons moins d'une fois par semaine le odds ratio était de 0,86, contre 0,62 lorsqu'ils consommaient entre une et sept portions d'oignons par semaine et 0,44 lorsqu'ils consommaient plus de sept portions par semaine.

De même, lorsque les sujets avaient une consommation importante d'ail, le risque de cancer colorectal diminuait.

Les auteurs se posent maintenant la question de savoir si ce ne sont pas les facteurs autour qui influencent ces résultats. Ces études ont notamment eu lieu en Italie, où la consommation d'ail se marie souvent avec la tomate et l'huile d'olive. Certaines études ont reporté des effets synergiques de l'ail et de la tomate dans la prévention de la carcinogénèse.

Zhu et son équipe (155) ont aussi réalisé une méta-analyse d'études prospectives afin d'évaluer un lien éventuel entre la consommation d'aliments du groupe des *Alliums* et le risque de cancer colorectal. De plus, à l'aide d'études plus spécifiques, ils ont évalué l'action d'une supplémentation diététique en ail.

Pour cela, 13 études ont été incluses et aucun lien n'a pu être démontré. Le risque relatif était de 1,06 pour le quintile consommant le plus d'*Alliums*. Plus en détails, la consommation d'ail a été étudiée dans 4 études, et aucune d'entre elles n'a montré d'association avec le risque de cancer colorectal (risque relatif de 1,11). 3 études ont analysé les effets de l'oignon, et la prise importante d'oignons n'agirait pas non plus sur le cancer colorectal (risque relatif de 1,04). Finalement, une seule étude a analysé les effets du poireau, et les résultats sont identiques (risque relatif de 1,05).

La supplémentation diététique en ail est significativement associée à une augmentation du risque de cancer colorectal (risque relatif de 1,18). L'allicine est le principal composé biologiquement actif retrouvé dans l'ail frais écrasé. Il n'est pas présent dans la supplémentation diététique en ail.

Ces résultats ne sont en adéquation ni avec les études réalisées en laboratoire, ni avec d'autres méta-analyses. Cependant, les auteurs justifient leurs résultats. En effet, les méta-analyses réalisées précédemment se sont pour beaucoup, basées sur des études cas-témoins et les biais qu'elles comportent. De plus, ils expliquent que l'absence d'effets protecteurs des *Alliums* chez l'homme, peut se produire parce que le niveau de composés actifs appliqués aux animaux de laboratoire est bien plus élevé que ce qui est consommé par les êtres humains dans la vie quotidienne.

L'ail et l'oignon sont typiquement des condiments, utilisés en petites quantités, afin d'assaisonner nos plats. Par conséquent, l'activité anticancéreuse de ces composés soufrés peut être trop faible pour réduire le risque de cancer colorectal. De même, très peu d'études ont exploré la stabilité et l'activité des composés soufrés après cuisson. Les effets protecteurs sont-ils toujours présents ?

De petites quantités d'ail et d'oignon ont été montrés comme ayant une activité antimutagène, *in vitro* et *in vivo*, ainsi que des propriétés de stimulation de l'activité enzymatique favorisant la détoxification des carcinogènes. Les résultats des études

épidémiologiques restent encore contradictoires. Ce sont majoritairement des études observationnelles qui pour beaucoup, n'ont pas contrôlé les autres différences alimentaires. Certaines méta-analyses ont même conclu à une augmentation du risque de cancer colorectal lors d'une supplémentation diététique en ail. Des études d'intervention sont ainsi nécessaires pour confirmer les effets protecteurs. De plus, il y a une telle hétérogénéité des variables parmi les différents rapports, qu'il est également difficile de savoir qu'elle est la dose minimale d'ail nécessaire pour susciter un effet protecteur contre le cancer colorectal.

IV.4- Les études sur vitamines et minéraux

IV.4.1. Les folates

L'acide folique ou vitamine B9 joue un rôle important sur la méthylation de l'ADN, il pourrait donc agir sur la carcinogénèse. Le cancer colorectal quant à lui, fait partie des cancers les plus agressifs, par conséquent, il est important de découvrir des agents chimio-préventifs.

Beaucoup de chercheurs ont examiné les éventuels effets d'une supplémentation en acide folique et la prévention du cancer colorectal. Depuis vingt ans, les études se suivent mais les résultats restent toujours et encore contradictoires.

De nombreuses études animales et d'essais cliniques observent un effet modulateur double de la supplémentation en acide folique sur le risque de cancer colorectal en fonction du stade de la transformation cellulaire au moment de l'intervention. La supplémentation en acide folique pourrait prévenir l'initiation d'adénome cancéreux dans le gros intestin, mais il pourrait aussi promouvoir la progression de lésions précancéreuses déjà établies. (156)

Les résultats d'études épidémiologiques restent encore discordants. Dong-Hyun et Coll. (157) ont exploré les données de 13 études prospectives afin d'établir un lien entre la consommation d'acide folique et le risque de cancer colorectal. Parmi les 725 314 participants, 5 720 cas de cancer colorectaux ont été diagnostiqués lors du

suivi (compris entre 7 et 20 ans). Les apports moyens en folate variaient entre 184 et 409 microgrammes par jour.

Le risque relatif moyen lorsque sont comparés les quintiles les plus hauts et les plus bas, est de 0,92. L'association inverse entre apport en folates et risque de cancer colorectal est donc modeste. Les auteurs ont observé des résultats similaires pour les hommes et pour les femmes. Les résultats restent équivalents, que les participants aient consommé des folates alimentaires ou qu'ils aient apporté cette vitamine par une supplémentation diététique. L'étude montre une association inverse un peu plus forte lorsque les participants ont consommé à la fois des folates alimentaires et une supplémentation diététique. Cela serait dû à l'acide folique en supplément, plus rapidement biodisponible que les folates alimentaires.

De plus, parce que l'apport principal en acide folique diététique dans cette étude, s'est fait par des compléments multivitaminés, il ne faut pas exclure la possibilité que les autres vitamines associées contribuent à la diminution du risque de cancer colorectal.

Une méta-analyse menée au Royaume-Uni par Sanjoaquin (158) a inclus 7 études de cohorte et 9 études cas-témoins afin d'étudier les folates et le cancer colorectal. La consommation de folates totaux variait de 188 microgrammes à plus de 2430 microgrammes par jour. Celle des folates alimentaires variait de 103 microgrammes à 422 microgrammes par jour.

Globalement, cette méta-analyse montre que parmi les études de cohorte, il y a un risque diminué de 25% de cancer colorectal dans les groupes à forte consommation de folates alimentaires. Les folates totaux, quant à eux, ne protègent pas. Les études cas-témoins montrent également un risque réduit, mais les résultats sont beaucoup plus hétérogènes. (Tableau 21)

Tableau 21 : Les folates et le risque relatif de cancer colorectal dans différentes études épidémiologiques (Source: Sanjoaquin et Coll. (158))

REFERENCES	EXPOSITION [μ G/JOUR] (FOLATES ALIMENTAIRES / FOLATES TOTAUX)	RISQUE RELATIF (FOLATES ALIMENTAIRES / FOLATES TOTAUX)
Etudes de Cohorte		
Giovannucci et Coll. (USA 1998)	>300 vs. <200 / -	0,78 / -
Su et Coll. (USA 2001)	>149 vs. <103 / -	0,54 / -
Flood et Coll. (USA 2002)	>272 vs. <142 / >634 vs. <210	0,86 / 1,01
Konnings et Coll. (Pays-Bas 2002)	>243 vs. <160 / -	0,83 / -
Terry et Coll. (Canada 2002)	>367 vs. >233	0,60 / -
Harnack et Coll. (USA 2002)	- / >548 vs. <256	- / 0,99
Wei et Coll. (USA 2004)	- / >400 vs. 200	- / 1
Etudes Cas-témoins		
Freudenheim et Coll. (USA 1991)	>353 vs. <230 / -	0,62 / -
Ferraroni et Coll. (Italie 1994)	>261 vs. >162 / -	0,55 / -
Boutron-Ruault et Coll. (France 1996)	>320 vs. >184 / -	1 / -
Glynn et Coll. (Finlande 1996)	- / >388 vs. <268	- / 1,32
La Vecchia et Coll. (Italie 1997)	>422 vs. <301 / -	0,84 / -
Slattery et Coll. (USA 1997)	Inconnu	0,91 / -
Kato et Coll. (USA 1999)	- / >626 vs. >224	- / 0,88
Levi et Coll. (Suisse 2000)	>406 vs. <252 / -	1,65 / -
Le Marchand et Coll. (USA 2002)	- / >2403 vs. 297	- / 0,8

En outre, la consommation de folates est souvent associée à la prise de fibres et vitamines. L'effet protecteur apparent des folates peut ainsi être confondu avec d'autres facteurs diététiques associés. De plus, l'estimation de la consommation et de l'absorption des folates alimentaires est difficile à évaluer car les folates sont extrêmement sensibles à la chaleur, au pH et à l'oxydation.

Enfin, Qin et Coll. (108) ont effectué une méta-analyse regroupant 8 essais randomisés et les résultats suggèrent que la supplémentation en acide folique n'est pas associée à une réduction du risque de cancer colorectal (risque relatif de 1). De plus, des études statistiques de groupes (sexe, indice de masse corporelle, ethnie) donnent le même résultat.

Les essais contrôlés randomisés ont l'avantage d'assurer la qualité méthodologique de l'article. Les auteurs ont ainsi analysé des essais contrôlés contre placebo. 7 d'entre-elles étaient en double aveugle. La supplémentation en acide folique journalière variait entre 0,5 et 2,5 milligrammes.

A ce jour, cette méta-analyse est la seule étude regroupant autant d'essais randomisés analysant les effets de l'acide folique sur la diminution du risque de cancer colorectal.

The Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective (82) a regroupé 9 études de cohorte évaluant les folates alimentaires et 2 études de cohorte explorant les folates sériques. La majorité des études a observé une diminution du risque de cancer colorectal avec une consommation en folates augmentée. De même, une méta-analyse d'études de cohorte a prouvé une diminution du risque avec une relation dose/réponse claire.

2 études qui ont analysé les taux de folates sériques (taux plus précis que l'estimation de consommation de folates), ont montré une diminution du risque de cancer du côlon mais pas de cancer rectal.

Cependant, les données issues des études analysées par la fondation proviennent essentiellement des sources alimentaires et non des suppléments diététiques. Les effets peuvent donc ne pas être attribués spécifiquement aux folates et des confusions avec notamment des fibres alimentaires peuvent avoir lieu.

Il existe encore peu de preuves suggérant que les aliments contenant des folates protègent contre le cancer colorectal.

IV.4.2. Le sélénium

Le sélénium est un oligo-élément essentiellement retrouvé dans les céréales, le blé, les produits laitiers, les viandes et les poissons.

La première preuve épidémiologique la plus convaincante d'une relation entre le sélénium et le cancer colorectal a été fournie par the Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPC Trial) en 1996. Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo avait pour but premier de démontrer un effet protecteur du sélénium contre le cancer de la peau. Pour cela, les participants ont consommé 200 microgrammes de sélénium par jour ou 200 microgrammes de placebo. Après huit ans

de recueil de données, les résultats n'ont pas montré de lien entre le sélénium et le cancer de la peau. A contrario, Clark et son équipe (159) ont observé une réduction importante du risque de cancer colorectal avec un rapport de risque de 0,46.

Cependant, contrairement à d'autres nutriments, la consommation de sélénium est très difficilement évaluable par des questionnaires de fréquence alimentaire car les taux de sélénium dans les sols sont très variables. Les taux de sélénium dans les plantes varient en fonction des concentrations dans le sol, mais aussi du pH et du taux d'humidité. Les viandes aussi sont affectées en fonction des taux de sélénium présents dans les pâtures des animaux.

Les chercheurs effectuant des études épidémiologiques utilisent donc des marqueurs biologiques pour évaluer les concentrations de sélénium ingéré (mesure du taux dans le sérum, le plasma, le sang total ou encore dans les ongles).

En Caroline du Nord, Connelly-Frost et Coll. (115) ont organisé une étude cas-témoins afin d'évaluer l'association possible entre le sélénium, les folates et le cancer colorectal. L'étude a inclus 33 comtés afin d'obtenir un groupe socio-économique diverse comptant des afro-américains et des caucasiens. Les cas devaient avoir subi un premier diagnostic d'adénome invasif du côlon entre 1996 et 2000. Les taux de sélénium étaient recueillis par prélèvement de sérum.

Le risque de cancer du côlon pour les sujets avec un sélénium sérique élevé et une faible concentration en folate, était à peu près égal au risque parmi les sujets avec des taux sériques de sélénium et de folate faibles. De même pour les sujets avec un sélénium sérique faible et des folates hauts. Les participants qui avaient des taux sériques de sélénium et de folate élevés, quant à eux, avaient deux fois moins de risque d'avoir un cancer du côlon que ceux avec des concentrations sériques de sélénium et folate faibles. Les résultats de l'étude tendent à dire qu'il est important de considérer le statut des folates dans la réduction du risque de cancer colorectal.

L'EPIC (European Prospective Investigation of Cancer and nutrition Cohort), citée précédemment, est une étude de cohorte prospective imaginée pour analyser les associations éventuelles entre les modes de vie, les facteurs génétiques et environnementaux et divers types de cancers. Pour étudier les effets du sélénium, des analyses de sang ont été effectuées afin de déterminer les taux de sélénium total et de sélénoprotéines. Les résultats ont été étudiés par Hughes et Coll. (160) et aucune différence significative n'a été observée entre les deux populations étudiées.

Notons que les cas étaient plus susceptibles d'être des fumeurs, de consommer plus d'alcool et de viande par jour, et de faire moins d'activité physique.

Tous facteurs confondus, une concentration sérique plus importante en sélénium a été associée à une réduction peu significative du risque de cancer colorectal (risque relatif de 0,88). Cependant, parmi les femmes, les participantes dans le quintile le plus haut (concentration sérique en sélénium >100,6 µg/L) ont vu leur risque de cancer colorectal diminuer de 36% par rapport à celles du quintile le plus bas ([Se] < 67,7µg/L). Cela était vrai pour les différents sites anatomiques de développement du cancer colorectal. Cette affirmation n'a pas été révélée chez l'homme.

Cette étude représente la plus large analyse prospective de l'association de sélénium sérique et de sélénoprotéines avec le risque de cancer colorectal, dans la population européenne.

The Food, Nutrition and the Prevention of Cancer : a global perspective, a étudié les effets du sélénium contenu dans les aliments sur le risque de cancer colorectal en n'évaluant qu'une seule méta-analyse. Cette méta-analyse comportait 5 études cas-témoins et toutes ont rapporté une diminution du risque. 4 études rapportent même une diminution significative.

10 autres études cas-témoins n'ont pas rapporté d'association significative. Le rapport a donc conclu que les évidences d'une association inverse du sélénium alimentaire et du cancer colorectal, sont limitées.

Le rapport a également analysé un essai randomisé et une étude de cohorte qui ont enquêté sur la supplémentation en sélénium. L'essai a montré une diminution significative du risque de cancer colorectal lors d'une supplémentation de 200 microgrammes de sélénium par jour. Néanmoins, cette étude était relativement restreinte (1321 participants) et le cancer colorectal était un critère d'évaluation secondaire. L'étude de cohorte, quant à elle, n'a pas montré d'association inverse entre le sélénium et le cancer colorectal. Les preuves sont encore clairessemées.

IV.4.3. La vitamine D et le calcium

Des données expérimentales montrent clairement que le calcium a des effets anticancéreux sur le côlon-rectum. La vitamine D peut aussi diminuer le risque par plusieurs mécanismes comme la régulation de la prolifération cellulaire, l'induction de l'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse. Les données épidémiologiques restent timides.

Une étude cas-témoins japonaise (161) s'est terminée en 2008 et a exploré les effets du calcium et de la vitamine D. Le mode de vie et les régimes alimentaires des participants ont été recueillis par interview. Les cas et les contrôles ne différaient sensiblement pas en termes d'âge, de sexe, et d'apports énergétiques. Les consommations de lait et de calcium pouvaient varier.

Les auteurs ont remarqué une association inverse entre la prise de calcium et le risque de cancer colorectal dans le quintile le plus haut (odds ratio moyen de 0,64 pour une consommation de calcium > 900mg par jour chez les hommes et > 947mg par jour chez la femme).

Pour la vitamine D, la réduction du risque est moins significative (le risque de cancer colorectal est diminué de 21% dans le quintile le plus haut par rapport au plus bas).

Une autre étude japonaise, prospective cette fois-ci, a tenté d'évaluer le lien entre calcium, vitamine D et risque de cancer colorectal (162). Ishiara et Coll. ont conclu qu'il existait chez l'homme, une diminution du risque de cancer colorectal lorsque la consommation de calcium était supérieure à 661 milligrammes par jour (rapport de risque de 0,66). Une diminution du risque est aussi observée lors d'une consommation moyenne de calcium comprise entre 337 et 432 milligrammes par jour (rapport de risque de 0,69). Chez la femme, aucune association n'a pu être démontrée (rapport de risque égal à 1 pour une consommation de calcium inférieure à 393 milligrammes par jour ou pour une consommation supérieure à 714 milligrammes).

Pour la vitamine D, aucune association n'a pu être observée chez l'homme. Une augmentation du risque peut même être observée chez la femme consommant plus de 14,5 microgrammes de vitamine D par jour (rapport de risque de 1,51).

The Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective (82) a exploré les effets de la vitamine D totale et alimentaire sur le cancer colorectal via 11 études de cohorte et 17 études cas-témoins. 4 études de cohorte ont étudié les concentrations plasmatiques ou sériques de la vitamine D. La plupart des études évaluant la vitamine D alimentaire et toutes les études analysant la vitamine D sérique ou plasmatique ont montré une diminution du risque de cancer colorectal.

Les effets de la vitamine D et du calcium sont fortement liés car chacun d'eux restreignent la croissance et induisent l'apoptose des cellules intestinales. De même, les activités médiées par le calcium sont fortement dépendantes des concentrations en vitamine D. Les données d'études observationnelles sont limitées par le fait que les concentrations de la forme biologiquement active de la vitamine D (1-25-dihydroxy-vitamine D), sont non seulement dépendantes du régime alimentaire, mais aussi de la supplémentation diététique et des rayonnements ultra-violetés exposés sur la peau.

Les éléments de preuves sur la vitamine D sont encore disparates.

Concernant le calcium, le rapport international a regroupé 7 études de cohorte étudiant la supplémentation en calcium. Toutes sauf une, ont rapporté une diminution du risque de cancer colorectal. Une méta-analyse de 10 autres études de cohorte (530 000 participants et jusqu'à seize années de suivi), a montré une réduction de 22% du risque de cancer colorectal pour le groupe consommant le plus de calcium (alimentaire et de supplément). En outre, 2 essais contrôlés randomisés et 4 études de cohorte ont étudié le rôle d'une supplémentation en calcium dans la prévention du risque de développement d'adénomes colorectaux. Chaque étude a montré une diminution du risque lors d'une supplémentation.

Le calcium protège donc probablement contre le cancer colorectal.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse est de préciser le rôle et la place des fruits et légumes dans la prévention du cancer colorectal, alors qu'il existe actuellement un courant d'opinion favorable à ces aliments. L'importance des fruits et légumes dans une alimentation diversifiée est principalement argumentée par leur capacité de réduire la densité énergétique apportée chaque jour et par leur richesse en fibres et en micronutriments, souvent essentiels au bon fonctionnement de notre organisme. Qu'en est-il alors de leur action sur le cancer colorectal ?

Les conclusions colligées dans ce travail sont complexes, à l'image de l'alimentation elle-même. La volonté de distinguer un effet spécifique des fibres ou des micronutriments alimentaires est risquée et peu judicieuse.

Il a été estimé que le cancer colorectal est le plus souvent évitable par des régimes alimentaires appropriés ainsi que par des facteurs associés. L'activité physique prévient très probablement le cancer. Les aliments contenant des fibres, mais aussi de l'ail, du lait ou encore du calcium, protègent probablement aussi contre le cancer colorectal. Moins d'évidences sont avérées pour les aliments contenant des folates, du sélénium ou de la vitamine D. Cependant, il existe un faisceau d'arguments en faveur d'un effet protecteur de l'enrichissement global de notre régime alimentaire « occidental » en aliments d'origine végétale. Cette notion est d'ailleurs aujourd'hui bien établie et déclinée largement par les pouvoirs publics et professionnels de santé auprès de la population.

Les fibres sont les nutriments les plus étudiés dans la prévention du cancer colorectal. Elles ont pour action de dissoudre le contenu fécal, de diminuer le temps de transit et d'augmenter la masse fécale. La synthèse des études analysées dans ce travail démontre une absence de protection des fibres, étant donné les biais des études cas-témoins.

Les études portant sur les micronutriments végétaux, vitamines et minéraux (caroténoïdes, polyphénols, glucosinolates, folates, sélénium...) ne permettent pas à l'heure actuelle de se faire une opinion univoque et définitive. En effet, elles ne

permettent pas de distinguer l'effet d'un micronutriment donné, de l'effet global de l'aliment ou de l'alimentation qui le véhicule.

Pourquoi ces résultats sont-ils peu cohérents ? Les études épidémiologiques sont difficiles à mener, notamment pour les recueils de données de consommation. De même, les études peuvent être biaisées car le cancer colorectal, comme tous les cancers, est une maladie multifactorielle et qu'il existe de nombreux facteurs de risque potentiels, tels que l'alcool ou le tabac, eux-mêmes associés au comportement alimentaire.

De plus, les conclusions elles-mêmes ne sont pas toujours faciles à établir ; lorsqu'une étude montre que les gros consommateurs de fruits et légumes ont moins de risque de développer un cancer colorectal que les autres, que conclure sur la contribution réelle des fruits ou légumes ou des micronutriments qui les composent ? N'est-ce pas simplement parce que de tels consommateurs ont par ailleurs un mode de vie plus sain que les autres ? Et si, à l'inverse, une étude montre qu'ils ont plus de cancers, ne serait-ce pas parce qu'étant plus enclins à s'occuper de leur santé, ils vont plus facilement se faire dépister, et auront donc plus de cancers identifiés mais à faible risque d'évoluer ?

Le rôle du pharmacien est essentiel dans ces deux cas ; Pour prévenir le cancer colorectal, il lui appartient de personnaliser ses recommandations en fonction du patient, de son régime alimentaire et de son hygiène de vie globale. Il est important de veiller à ce que les fruits et légumes soient consommés de façon variée et en quantité suffisante, si possible à chaque repas, sans omettre de corriger d'autres habitudes alimentaires tel que l'excès d'apport de lipides. L'augmentation de la dotation en légumes ne peut se faire sans dispenser des recommandations concernant la consommation de graisses animales, d'alcool, ou encore l'augmentation de l'activité physique et le contrôle du poids.

Aussi, le pharmacien a un rôle d'éducateur de santé (obligation déontologique). Nous avons une mission importante à jouer dans la prévention et le dépistage des maladies. Il est essentiel pour les pharmaciens d'orienter les personnes à risque vers une consultation médicale.

C'est à une bonne hygiène de vie que renvoient les résultats en apparence décevants rapportés par ce travail. L'alimentation est un tout, où les fruits et légumes se doivent d'avoir une place de choix.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schottenfeld D, Jr JFF. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press; 2006. 1411 p.
2. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/11-cancer-colorectal/41-epidemiologie-nationale-cancer-colorectal-donnees-essentielles.html>
3. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer. 1 juill 1971;28(1):3-13.
4. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/11-cancer-colorectal/59-taux-participation-depistage-organise-cancer-colorectal.html>
5. Les cancers en France en 2013 [Internet]. INCa, Boulogne-Billancourt (2015); Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>
6. Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. Elsevier Masson; 2014 [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: http://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=LES%20FONDAMENTAUX%20DE%20LA%20PATHOLOGIE%20DIGESTIVE&spec_expand=1&sort_define=score&sort_order=1&rows=10&start=0
7. Anatomie et physiologie du côlon et du rectum [Internet]. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/anatomy-and-physiology/?region=qc>
8. Mode de vie sain [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.colorectal-cancer.ca/fr/mode-vie-sain/mode-vie-sain/>
9. Tumeurs du côlon et du rectum [Internet]. 2013. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_18/site/html/cours.pdf
10. Les tumeurs du côlon | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Les-tumeurs-du-colon/Tumeurs-benignes>
11. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer. déc 1975;36(6):2251-70.

12. Winawer S, Fletcher R, Miller L, Godlee F, Stolar M, Mulrow C, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. févr 1997;112(2):594-642.
13. Dennis R, Tou S, Miller R. Colorectal cancer: prevention and early diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2011;39(5):243-9.
14. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 5 mars 1992;326(10):658-62.
15. Examen anatomopathologique des cancers du côlon. /data/revues/03998320/00230012/1360/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 26 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98154>
16. Fernandes GM de M, Leme CVD, Ruiz-Cintra MT, Pavarino EC, Netinho JG, Goloni-Bertollo EM. Clinical and epidemiological evaluation of patients with sporadic colorectal cancer. *J Coloproctology*. oct 2014;34(4):216-23.
17. Oliveira PA, Colaço A, Chaves R, Guedes-Pinto H, P D-L-C, F L, et al. Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Ciênc*. déc 2007;79(4):593-616.
18. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *C R Biol*. févr 2008;331(2):114-25.
19. Gandon Y, Launoy G. Dépistage et diagnostic des cancers et polypes colorectaux : quelles actualités et quelles évolutions ? [Internet]. HAS; 2008. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/synthesetr19-vvd04-03.pdf>
20. Aprémas - Histoire naturelle [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://apremas.org/depistage-cancer-colorectal/histoire-naturelle/>
21. Laurent-Puig P, Blons H. Mutations du gène APC et instabilité chromosomique. INSERM [Internet]. Paris; 2001; Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2039/2001_8-9_954.pdf?sequence=1
22. Schmoll HJ, Cutsem EV, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. *Ann Oncol*. 1 oct 2012;23(10):2479-516.
23. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer*. sept 2010;46(14):2555-62.
24. Boutron-Ruault M-C, Senesse P, Faivre J, Couillaud C, Belghiti C. Folate and alcohol intakes: Related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence? *Nutr Cancer*. 1 janv 1996;26(3):337-46.

25. Mazué F. Effets des polyphénols de vin rouge sur la prolifération cellulaire et sur le métabolisme du resvératrol [Internet] [phdthesis]. Université de Bourgogne; 2011 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00762764/document>
26. Mars bleu, mois de mobilisation contre le cancer colorectal. Inst Natl Cancer [Internet]. 2011; Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_MarsBleu_2011.pdf
27. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers | Legifrance [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000460656&dateTexte=>
28. Balanced Diet [Internet]. Healthline. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.healthline.com/health/balanced-diet>
29. Les fruits et légumes frais [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.lesfruitsetlegumesfrais.com/forme-et-bien-etre/alimentation-equilibree/l-equilibre-alimentaire>
30. Pourquoi les acides aminés sont-ils fondamentaux ? [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.acides-amines.com/>
31. Chevallier L. Les protéines. In: Nutrition : principes et conseils (3e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 8 mai 2016]. p. 26-30. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708176000035>
32. Protéine végétale [Internet]. Association Végétarienne de France. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.vegetarisme.fr/comment-devenir-vegetarien/alimentation-equilibree/protéine-vegetale/>
33. U.S. Department of Agriculture [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome>
34. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr>
35. Structure des glucides et lipides [Internet]. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/POLY.Chp.2.html>
36. Chevallier L. Les lipides. In: Nutrition : principes et conseils (3e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 5 mai 2016]. p. 14-25. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708176000023>

37. Santé P. Gras saturés et insaturés [Internet]. <http://www.passeportsante.net/>. [cité 13 déc 2015]. Disponible sur: http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/ArticleComplementaire.aspx?doc=gras_satures_insatures_do
38. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA) [Internet]. Parma, Italy: European Food Safety Authority; 2012 [cité 2 mai 2016]. Disponible sur: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2815.pdf
39. Claude L. Les lipides dans le monde vivant. Lavoisier; 2010. 307 p.
40. Charbonnel B, Krémer M. Les prostaglandines et substances apparentées. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 1982;3(2):163-74.
41. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 20 nov 1997;337(21):1491-9.
42. Laaksonen DE, Nyssönen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med*. 24 janv 2005;165(2):193-9.
43. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. juin 1992;200(2):177-82.
44. The European Food Information Council (EUFIC) : Your guide to food safety & quality and health & nutrition for a balanced diet and healthy lifestyle. [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.eufic.org/>
45. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med Maywood NJ*. juin 2008;233(6):674-88.
46. Couet C, Krempf M, Lairon D, Moulin P. ACIDES GRAS DE LA FAMILLE OMÉGA 3 ET SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE : intérêt nutritionnel et allégations [Internet]. [cité 5 mai 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>
47. Chevallier L. Les glucides. In: *Nutrition : principes et conseils (3e édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 5 mai 2016]. p. 1-13. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708176000011>

48. PNNS | Manger Bouger [Internet]. [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.mangerbouger.fr/PNNS>
49. Chevallier L. Les micronutriments. In: Nutrition : principes et conseils (3e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 5 mai 2016]. p. 31-42. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708176000047>
50. Slavin JL, Lloyd B. Health Benefits of Fruits and Vegetables. *Adv Nutr Int Rev J*. 1 juill 2012;3(4):506-16.
51. Agence fruits et légumes frais [Internet]. Aprifel. [cité 17 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.aprifel.com/>
52. Kantar Worldpanel. Les fruits et légumes frais les plus consommés [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.lesfruitsetlegumesfrais.com/filiere-et-metiers/les-chiffres-cles/les-produits-les-plus-consommés>
53. Etiévant P, Darcy-Vrillon B, Fioramonti J. Phyto-micro-constituants alimentaires : du végétal au consommateur. In Département Alimentation Humaine; 2010. Disponible sur: <http://inra-dam-front-resources-cdn.brainsonic.com/ressources/afile/236364-3858d-resource-ecole-d-ete-2010-phyto-micro-constituants-alimentaires-du-vegetal-au-consommateur.html>
54. Vandemeulebroucke R. Les micro-nutriments [Internet]. 2011 [cité 17 déc 2015]. Disponible sur: <https://www.uclouvain.be/234895.html>
55. Guide des vitamines, oméga 3, oligoéléments & minéraux [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.guide-vitamines.org/>
56. Nutri-Facts: Tout sur les vitamines et plus [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.nutri-facts.org/fra/>
57. Table Ciqual 2013: Composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqual/>
58. Health Benefits of Fruits & Vegetables [Internet]. [cité 19 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.fruitsandveggiesmorematters.org/what-are-phytochemicals>
59. Duée P-H, Gerber M. Nutrition et cancer [Internet]. ANSES; 2011 Mai. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0095Ra.pdf>
60. FIBRES, VIANDE ET POISSON : LE LIEN AVEC LE CANCER COLORECTAL. Disponible sur: <http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/cancer-colorectal/112-fibres-viande-et-poisson-le-lien-avec-le-cancer-colorectal>

61. Matthew JA, Fellows IW, Prior A, Kennedy HJ, Bobbin R, Johnson IT. Habitual intake of fruits and vegetables amongst patients at increased risk of colorectal neoplasia. *Cancer Lett.* 19 mars 1997;114(1-2):255-8.
62. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology.* mai 2015;148(6):1244-60.e16.
63. European Union law [Internet]. [cité 21 déc 2015]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32008L0100>
64. Aymard P. Amélioration nutritionnelle des produits céréaliers par les fibres : un challenge technologique. *Cah Nutr Diététique.* nov 2010;45(5):246-54.
65. Boclé J-C, Champ M, Berta J-L. Les fibres alimentaires : déterminants physico-chimiques, définition, aspects analytiques et physiologiques. *Cah Nutr Diététique.* févr 2005;40(1):15-21.
66. Astorg P, Boutron-Ruault M-C, Andrieux C, Astorg P, Blachier F, Blottière H, et al. Fibres alimentaires et cancer colorectal. /data/revues/03998320/00260010/893/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 28 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/98938>
67. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 10 nov 2011;343:d6617.
68. Slavin JL, Martini MC, Jacobs DR, Marquart L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 1999;70(3):459s - 463s.
69. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971;
70. BRUNETON J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
71. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* mai 2013;108(5):718-27.
72. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer R-J. The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 janv 2008;27(2):104-19.
73. Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, Archer SY, Hodin RA. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr.* mai 2002;132(5):1012-7.

74. Hodin RA, Meng S, Archer S, Tang R. Cellular growth state differentially regulates enterocyte gene expression in butyrate-treated HT-29 cells. *Cell Growth Differ Mol Biol J Am Assoc Cancer Res.* mai 1996;7(5):647-53.
75. Weaver GA, Krause JA, Miller TL, Wolin MJ. Short chain fatty acid distributions of enema samples from a sigmoidoscopy population: an association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer. *Gut.* nov 1988;29(11):1539-43.
76. Segain J-P, Blétière DR de la, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut.* 1 sept 2000;47(3):397-403.
77. Riboli E, Decloitre F, Collet-Ribbing C. Alimentation et cancers, évolution des données scientifiques. Tec et Doc-Lavoisier. Vol. 1. Paris; 1996.
78. Narisawa T, Magadia NE, Weisburger JH, Wynder EL. Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Natl Cancer Inst.* oct 1974;53(4):1093-7.
79. Reddy BS, Watanabe K, Weisburger JH, Wynder EL. Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. *Cancer Res.* sept 1977;37(9):3238-42.
80. Nagengast FM, Grubben MJAL, van Munster IP. Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer.* juill 1995;31(7-8):1067-70.
81. Flourie B. Les prébiotiques en gastroentérologie. *Hépatogastro Oncol Dig.* 31 mai 1999;6(3):195-8.
82. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition and the prevention of cancer: a global perspective [Internet]. Washington: American Institute For Cancer Research; 2007. Disponible sur: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf
83. Coughtrie MW, Johnston LE. Interactions between dietary chemicals and human sulfotransferases-molecular mechanisms and clinical significance. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* avr 2001;29(4 Pt 2):522-8.
84. Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, Bueso-Ramos C, Takada Y, Gaur U, et al. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. *Blood.* 15 mars 2007;109(6):2293-302.

85. Vaidyanathan JB, Walle T. Glucuronidation and sulfation of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human and rat enzymes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* août 2002;30(8):897-903.
86. Mesía-Vela S, Kauffman FC. Inhibition of rat liver sulfotransferases SULT1A1 and SULT2A1 and glucuronosyltransferase by dietary flavonoids. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* déc 2003;33(12):1211-20.
87. Maiani G, Periago Castón MJ, Catasta G, Toti E, Cambrodón IG, Bysted A, et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res.* 1 sept 2009;53(S2):S194-218.
88. Slattery ML, Benson J, Curtin K, Ma KN, Schaeffer D, Potter JD. Carotenoids and colon cancer. *Am J Clin Nutr.* févr 2000;71(2):575-82.
89. Radical libre [Internet]. [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: <http://info.cancer.ca/glossary/default.aspx?cceid=9815&Lang=F>
90. Niranjana R, Gayathri R, Nimish Mol S, Sugawara T, Hirata T, Miyashita K, et al. Carotenoids modulate the hallmarks of cancer cells. *J Funct Foods.* oct 2015;18, Part B:968-85.
91. Araújo JR, Gonçalves P, Martel F. Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutr Res N Y N.* févr 2011;31(2):77-87.
92. R J Nijveldt E van N. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):418-25.
93. Rabot S. LES GLUCOSINOLATES DES VÉGÉTAUX CRUCIFÈRES : UN RISQUE POUR L'ANIMAL D'ÉLEVAGE, UN INTÉRÊT POUR LA SANTÉ HUMAINE ? Académie d'Agriculture de France [Internet]. décembre 2010; Disponible sur: www.academie-agriculture.fr
94. Aliments fonctionnels et microflore digestive [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/inra/microflore.asp>
95. Humblot C, Philippe C, Rabot S. Conversion des glucosinolates des crucifères (chou, chou-fleur, brocoli) en isothiocyanates anticancérogènes par la flore colique de l'homme : influence du sujet et du régime alimentaire [Internet]. Chronimed. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.psychstrategy.net/article-conversion-des-glucosinolates-des-cruciferes-chou-chou-fleur-brocolien-isothiocyanates-anticancerogenes-par-la-flore-colique-de-l-ho>

96. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res.* mars 2007;55(3):224-36.
97. Cerniauskaite D. Glucosinolates - myrosinase : synthèse de substrats naturels et artificiels, inhibiteurs et produits de transformation enzymatique [Internet]. [Orléans]; 2010 [cité 7 mai 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00739777/document>
98. Herr I, Büchler MW. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: implications for prevention and therapy of cancer. *Cancer Treat Rev.* août 2010;36(5):377-83.
99. Lampe JW. Sulforaphane: from chemoprevention to pancreatic cancer treatment? *Gut.* juill 2009;58(7):900-2.
100. Ernst E. Can Allium vegetables prevent cancer? *Phytomedicine.* mars 1997;4(1):79-83.
101. Galeone C, Pelucchi C, Levi F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, et al. Onion and garlic use and human cancer. *Am J Clin Nutr.* 1 nov 2006;84(5):1027-32.
102. Fleischauer AT, Arab L. Garlic and Cancer: A Critical Review of the Epidemiologic Literature. *J Nutr.* 1 mars 2001;131(3):1032S - 1040S.
103. Omar SH, Al-Wabel NA. Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* janv 2010;18(1):51-8.
104. Amagase H, Milner JA. Impact of various sources of garlic and their constituents on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene binding to mammary cell DNA. *Carcinogenesis.* août 1993;14(8):1627-31.
105. Hussain SP, Jannu LN, Rao AR. Chemopreventive action of garlic on methylcholanthrene-induced carcinogenesis in the uterine cervix of mice. *Cancer Lett.* févr 1990;49(2):175-80.
106. Sumiyoshi H, Wargovich MJ. Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulfur compounds. *Cancer Res.* 15 août 1990;50(16):5084-7.
107. Wargovich MJ, Woods C, Eng VW, Stephens LC, Gray K. Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. *Cancer Res.* 1 déc 1988;48(23):6872-5.
108. Qin T, Du M, Du H, Shu Y, Wang M, Zhu L. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 1 juill 2015;5:12044.

109. Farias N, Ho N, Butler S, Delaney L, Morrison J, Shahrzad S, et al. The effects of folic acid on global DNA methylation and colonosphere formation in colon cancer cell lines. *J Nutr Biochem.* août 2015;26(8):818-26.
110. Folic Acid & Colon Cancer [Internet]. [cité 19 janv 2016]. Disponible sur: http://www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=1293D614-71B1-4A5A-8CFD-7BF8760295FA
111. Ulrich CM. Folate and cancer prevention--where to next? Counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* sept 2008;17(9):2226-30.
112. Kim Y-I. Folic acid supplementation and cancer risk: point. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* sept 2008;17(9):2220-5.
113. Hubner RA, Houlston RS. Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer.* 27 janv 2009;100(2):233-9.
114. Fernandes AP, Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* août 2015;1850(8):1642-60.
115. Connelly-Frost A, Poole C, Satia JA, Kupper LL, Millikan RC, Sandler RS. Selenium, folate, and colon cancer. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):165-78.
116. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Cuomo RE, Garland CF. Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 2015;148:239-44.
117. Strand R. Specialist in Nutritional Medicine [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.raystrand.com/>
118. Stone WL, Papas AM. Tocopherols and the Etiology of Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 16 juill 1997;89(14):1006-14.
119. Duhaut P, Le Page L, Boutin D, Ducroix JP. Les grands types d'étude 2 : les études analytiques. *Rev Médecine Interne.* avr 2006;27(4):323-5.
120. Bonnet CD; FP; PD; JG; P. Définition des principaux types d'études [Internet]. [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/typ_etud.htm
121. Types d'études observationnelles [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/Autres-Mod-Oblig/MB6/commun/MB6_Epidemio_RC_enquetes_epidemiologiques_observationnelles.pdf

122. Bastide S. Enquêtes de cohorte Planification & Analyse simple [Internet]. 2014 février; Université de Montpellier. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/masters_LMD/M1/ESPRC/acces_N/2013-2014/Enquetes_de_cohortes_planification_analyse_simple_enquetes_de_cohortes_mise_en_pratique.pdf
123. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Estève J, Gallagher RP, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst.* 16 déc 1992;84(24):1887-96.
124. Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX, Obrador A, Kaldor J, Mulet M, et al. Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer J Int Cancer.* 9 sept 1991;49(2):161-7.
125. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary Fiber, Vegetables, and Colon Cancer: Critical Review and Meta-analyses of the Epidemiologic Evidence. *J Natl Cancer Inst.* 18 avr 1990;82(8):650-61.
126. Chun YJ, Sohn S-K, Song HK, Lee SM, Youn YH, Lee S, et al. Associations of colorectal cancer incidence with nutrient and food group intakes in Korean adults: a case-control study. *Clin Nutr Res.* avr 2015;4(2):110-23.
127. Mahfouz EM, Sadek RR, Abdel-Latif WM, Mosallem FA-H, Hassan EE. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt. *Cent Eur J Public Health.* déc 2014;22(4):215-22.
128. Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN, Englyst HN, Lyu LC. Dietary fiber and colorectal cancer risk. *Epidemiol Camb Mass.* nov 1997;8(6):658-65.
129. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr.* juill 2014;100 Suppl 1:394S - 8S.
130. M.a. M, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: The EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer.* 1 oct 2007;121(7):1618-23.
131. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med.* 21 janv 1999;340(3):169-76.
132. Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, et al. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control CCC.* oct 1999;10(5):387-96.

133. Bakken T, Braaten T, Olsen A, Kyrø C, Lund E, Skeie G. Consumption of Whole-Grain Bread and Risk of Colorectal Cancer among Norwegian Women (the NOWAC Study). *Nutrients*. 2016;8(1).
134. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 14 déc 2005;294(22):2849-57.
135. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 6 déc 1995;87(23):1760-6.
136. McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Robert Bruce W, Jazmaji V. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. *J Clin Epidemiol*. mai 1994;47(5):525-36.
137. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of Effect of a Low-Fat, High-Fiber Diet on the Recurrence of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 20 avr 2000;342(16):1149-55.
138. Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, et al. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer J Int Cancer*. 20 sept 2005;116(5):762-7.
139. Fechner A, Fenske K, Jahreis G. Effects of legume kernel fibres and citrus fibre on putative risk factors for colorectal cancer: a randomised, double-blind, crossover human intervention trial. *Nutr J*. 2013;12:101.
140. Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum*. juill 2001;44(7):1016-33.
141. Lu M-S, Fang Y-J, Chen Y-M, Luo W-P, Pan Z-Z, Zhong X, et al. Higher intake of carotenoid is associated with a lower risk of colorectal cancer in Chinese adults: a case-control study. *Eur J Nutr*. juin 2015;54(4):619-28.
142. Murtaugh MA, Ma K, Benson J, Curtin K, Caan B, Slattery ML. Antioxidants, carotenoids, and risk of rectal cancer. *Am J Epidemiol*. 1 janv 2004;159(1):32-41.
143. Jung S, Wu K, Giovannucci E, Spiegelman D, Willett WC, Smith-Warner SA. Carotenoid intake and risk of colorectal adenomas in a cohort of male health professionals. *Cancer Causes Control CCC*. avr 2013;24(4):705-17.
144. Männistö S, Yaun S-S, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Albanes D, et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2007;165(3):246-55.

145. Wang Z-J, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Ueki T, et al. Dietary polyphenols and colorectal cancer risk: The Fukuoka colorectal cancer study. *World J Gastroenterol WJG*. 7 mai 2013;19(17):2683-90.
146. Nimptsch K, Zhang X, Cassidy A, Song M, O'Reilly ÉJ, Lin JH, et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and risk of colorectal cancer in 2 large prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. janv 2016;103(1):184-91.
147. Zamora-Ros R, Guinó E, Alonso MH, Vidal C, Barenys M, Soriano A, et al. Dietary flavonoids, lignans and colorectal cancer prognosis. *Sci Rep*. 2015;5:14148.
148. Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. janv 2010;19(1):148-58.
149. Shin A, Lee J, Lee J, Park MS, Park JW, Park SC, et al. Isoflavone and Soyfood Intake and Colorectal Cancer Risk: A Case-Control Study in Korea. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143228.
150. Seow A, Yuan J-M, Sun C-L, Van Den Berg D, Lee H-P, Yu MC. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*. déc 2002;23(12):2055-61.
151. Vogtman E, Xiang Y-B, Li H-L, Cai Q, Wu Q-J, Xie L, et al. Cruciferous vegetables, glutathione S-transferase polymorphisms, and the risk of colorectal cancer among Chinese men. *Ann Epidemiol*. janv 2014;24(1):44-9.
152. Wu QJ, Yang Y, Vogtman E, Wang J, Han LH, Li HL, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol*. avr 2013;24(4):1079-87.
153. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr*. oct 2000;72(4):1047-52.
154. Hu J-Y, Hu Y-W, Zhou J-J, Zhang M-W, Li D, Zheng S. Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: An updated meta-analysis of prospective studies. *World J Gastroenterol WJG*. 7 nov 2014;20(41):15413-22.
155. Zhu B, Zou L, Qi L, Zhong R, Miao X. Allium Vegetables and Garlic Supplements Do Not Reduce Risk of Colorectal Cancer, Based on Meta-analysis of Prospective Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. déc 2014;12(12):1991-2001.e4.
156. Young-In K. Current Status of Folic Acid Supplementation on Colorectal Cancer Prevention. *Curr Pharmacol Rep*. 2016;

157. Dong-Hyun Kim SAS-W. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Amp Control CCC*. 2010;21(11):1919-30.
158. Miguel A Sanjoaquin NA. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2005;113(5):825-8.
159. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 25 déc 1996;276(24):1957-63.
160. Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Méplan C, Freisling H, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):1149-61.
161. Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, Nagano J, Kono S, Mibu R, et al. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2008;17(10):2800-7.
162. Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. déc 2008;88(6):1576-83.

LES FRUITS ET LEGUMES ET LEURS ACTIONS DANS LA PREVENTION DU CANCER COLORECTAL

RESUME

L'objectif de cette thèse est de préciser le rôle et la place des fruits et légumes dans la prévention du cancer colorectal. Pour cela, les effets de certains de leurs constituants (fibres, polyphénols, caroténoïdes, vitamines et minéraux) sont étudiés.

Ce travail se divise en deux parties. Dans un premier temps, la situation épidémiologique du cancer colorectal en France ainsi que la cancérogénèse sont abordés. Puis, après avoir posé les bases de l'alimentation, une revue des études épidémiologiques disponibles à ce jour permet de dégager une réponse : les fibres et les micronutriments des végétaux ne peuvent pas seuls, prévenir le cancer colorectal. La prévention relève plus largement d'une bonne hygiène de vie et d'un bon équilibre alimentaire.

DISCIPLINE

Thèse d'exercice de Pharmacie

MOTS-CLES

Fruits et légumes, cancer colorectal, prévention, études épidémiologiques

JURY

CHEZE Catherine, DECENDIT Alain, BERTHON Sylvain

ADRESSE

**Université de Bordeaux – UFR des Sciences Pharmaceutiques
146, rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX**
