

Graisses alimentaires et cancer : influence des acides gras polyinsaturés

Emmanuelle Quard

▶ **To cite this version:**

Emmanuelle Quard. Graisses alimentaires et cancer : influence des acides gras polyinsaturés. Sciences pharmaceutiques. 1994. dumas-01921057

HAL Id: dumas-01921057

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01921057

Submitted on 13 Nov 2018

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

115 015510 6

2e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. de PHARMACIE
Domaine de la Merci - LA TRONCHE

Année : 1994 **N° D'ORDRE :** 7036

GRAISSES ALIMENTAIRES ET CANCER : INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLYINSATURES

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mademoiselle **Emmanuelle QUARD**
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 5 septembre 1994

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

Devant :
- Madame le **Professeur Anne-Marie ROUSSEL Président du Jury**
- Madame **Anne RAVEL Maître de Conférences**
- Madame **Marie-Christine BLANCHARD TAIX, Pharmacien**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. de PHARMACIE
Domaine de la Merci - LA TRONCHE

Année : 1994 N° D'ORDRE :

GRAISSES ALIMENTAIRES ET CANCER : INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLYINSATURES

T H E S E

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Mademoiselle **Emmanuelle QUARD**
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 5 septembre 1994

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

Devant :
- Madame le **Professeur Anne-Marie ROUSSEL Président du Jury**
- Madame **Anne RAVEL Maître de Conférences**
- Madame **Marie-Christine BLANCHARD TAIX, Pharmacien**

GRAISSES ALIMENTAIRES ET CANCER :

INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLYINSATURES

Je te dédie cette thèse Maman, pour la force et le courage dont tu as toujours fait preuve pour lutter contre cette redoutable maladie.

Papa, Olivier, Véronique

Ce travail clos sept années d'études au cours desquelles vous m'avez toujours épaulée.
Sans votre soutien, seule, je n'aurai pas eu le courage de les affronter.
Votre générosité, votre savoir vivre et votre enthousiasme m'ont beaucoup touchée et resteront gravés dans ma mémoire.

Je vous remercie.

Je remercie

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL
Madame Anne RAVEL Maître de Conférences
Madame Marie-Chistrine BLANCHARD TAIX, Pharmacien

pour la confiance et le soutien dont vous m'avez témoigné.
Votre disponibilité, malgré un emploi du temps chargé, votre accueil, toujours chaleureux, votre bonne humeur quelque soit la situation mais aussi votre rigueur et votre attention m'ont beaucoup émue et apporté.
Je vous en suis très reconnaissante et vous prie d'agréer mon plus profond respect.

PLAN

CHAPITRE I : LES ACIDES GRAS (rappels) 1
1.- AG : définition 2

2.- Les différentes familles d'AG 5
2.1.- Les AG saturés 6
2.2.- Les AG insaturés 6

3.- Les AG insaturés : synthèse et filiation 8
3.1.- Synthèse 8
3.1.1.- Schéma général 9
3.1.2.- Phase de désaturation 10
3.1.3.- Phase d'élongation 11
3.2.- Filiation 12
3.2.1.- Schéma général 12
3.2.2.- Voie de la cyclooxygénase 13
3.2.3.- Voie de la lipooxygénase 14

4.- Sources d'AG 17
4.1.- AG saturés et monoinsaturés 17
4.1.1.- Synthèse 17
4.1.2.- Apport alimentaire 17
4.1.3.- Comparaison de la teneur en AG saturés et AG monoinsaturés de certaines graisses 18
4.2.- AG polyinsaturés 19
4.2.1.- AGPI non essentiels 19
4.2.2.- AGPI essentiels 23
4.2.3.- Comparaison de la teneur en AGPI entre graisses végétales et graisses animales 25
4.3.- Composition en AG de quelques aliments 26

5.- Conclusion 28

CHAPITRE II : RELATIONS EPIDEMIOLOGIQUES ET EXPERIMENTALES ENTRE LIPIDES ALIMENTAIRES ET CANCER 30

1.- Epidémiologie du cancer en France 31
1.1.- Hommes et femmes : destins inégaux 33
1.1.1.- Hommes 34
1.1.2.- Femmes 36
1.2.- Etiologie 37

2.- Eléments de cancérogénèse 42
2.1.- Cancérogénèse 42
2.2.- Evolution tumorale 46
2.3.- Perspectives 47

3.- Alimentation et cancer 49
3.1.- Corrélation positive 49
3.2.- Graisses et cancer 53

3.2.1.- Quantité de graisses consommées et cancer 55
3.2.1.1.- Chez l'animal 56
3.2.1.2.- Chez l'homme 56
3.2.2.- Qualité des graisses consommées et cancer 63

CHAPITRE III : GRAISSES ET CANCER : HYPOTHESES DE MECANISMES D'ACTION 69

1.- Hypothèses générales 70
1.1.- Chez l'animal 70
1.2.- Chez l'homme 74
1.2.1.- Cancers hormono dépendants 74
1.2.2.- Cancers autres que les cancers hormono dépendants 74
1.2.3.- Cas particuliers du cancer du colon 79

2.- AGPI et cancer : hypothèses d'action 82
2.1.- Première hypothèse d'action 82
2.2.- Deuxième hypothèse d'action 87
2.3.- Troisième hypothèse d'action 90
2.4.- Quatrième hypothèse d'action 107

CHAPITRE IV : LES CANCERS DIGESTIFS 111

1.- Cancer colorectal 114
1.1.- Etiologie et épidémiologie 114
1.2.- Graisses et cancer colorectal 116
1.3.- AGPI et cancer colorectal 117
1.3.1.- Etudes in vitro 117
1.3.2.- Etudes in vivo 125
1.3.2.1.- Expérimentation animale 125
1.3.2.2.- Etudes chez l'homme 132
1.4.- Conclusion 136

2.- Cancer du pancréas (pancréas exocrine) 138
2.1.- Epidémiologie et étiologie 138
2.2.- Expérimentation animale 138
2.3.- Etudes épidémiologiques 145
2.4.- Conclusion 146

3.- Cancer de l'oesophage 147

4.- Cancer de l'estomac 149

CONCLUSION GENERALE 151

BIBLIOGRAPHIE 154

ABREVIATIONS

. AGE = Acides gras essentiels

. AG = Acides gras

. AGPI = Acides gras polyinsaturés

. AGI = Acides gras insaturés

. AGS = Acides gras saturés

. AGMS = Acides gras monoinsaturés

. NKC = Cellules "natural Killers"

. AA = Acide arachidonique

. EPA = Acide eicosapentaènoïque

. DHA = Acide Dihomo δ linolènique

. GLA = Acide δ linolènique

. LA = Acide linoléique

. DMBA = Diméthylbenzène (a) anthracène

. DMH = 1, 2, diméthylhydrazine hydrochloride

. AMPc = Adénosine monophosphate cyclique.

. SOD = Superoxydedismutase

CHAPITRE I : LES ACIDES GRAS (RAPPELS)

LES ACIDES GRAS

Les AG sont des **précurseurs des lipides**, considérés comme importants constituants du régime alimentaire, en raison de :

==> **leur grande valeur énergétique**

Ils jouent le rôle de **molécules énergétiques** et de **réserve d'énergie dans l'organisme**. Rôle dans lequel ils sont **isodynames** et **interchangeables**.

==> **leur asssociation avec les vitamines liposolubles** (ADEK)

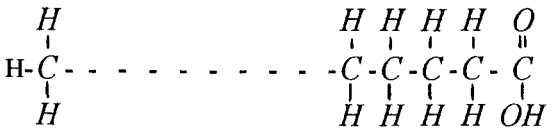
==> **leur rôle biologique en tant que constituants membranaires**.

Leur connaissance biochimique est importante pour bien comprendre certains domaines médicaux, comme : l'obésité, l'athérosclérose en général et la maladie coronarienne en particulier, mais aussi le domaine de l'inflammation, de l'immunologie et de la cancérologie.

1. - A.G. : DEFINITION

Un AG est un **acide carboxylique aliphatique** comportant une seule fonction "COOH"' et une "queue" d'hydrocarbures, allongée, non polaire. D'où leur insolubilité dans l'eau et leur consistance graisseuse ou huileuse. Ils possèdent un nombre de carbone supérieur à 4.

==> *Formule générale* :



Ils n'existent pas sous forme libre, c'est à dire non combinée, dans les cellules et les tissus, mais sont présents liés **par covalence** dans les différentes catégories de lipides. Leur libération se fait par **hydrolyse chimique** ou **enzymatique**.

Les AG présents dans les graisses naturelles sont synthétisés à partir d'unités bicarbonées, et possèdent donc **un nombre pair d'atomes de C**, disposés en chaîne droite.

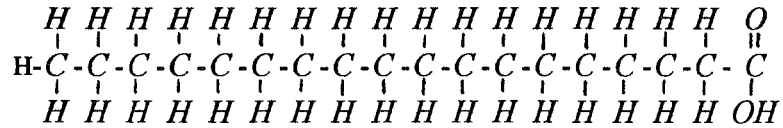
Remarque : Les plus abondants ont 16 à 18 atomes de C.

Cette chaîne carbonée peut être :

1.- Saturée

C'est à dire **sans doubles liaisons.**

Exemple : Acide stéarique C_{18}

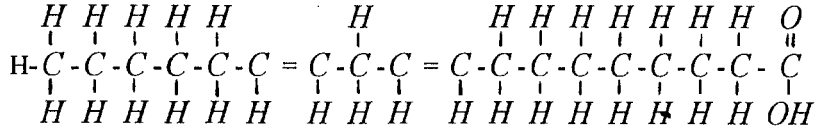


Remarque : "Stear" en grec signifie suif ou graisse dure.

2.- Insaturée

C'est-à-dire **présentant des doubles liaisons**, jamais conjuguées (toujours séparées par un groupe méthylène CH_2)

Exemple : Acide linoléïque C_{18}



Une centaine d'AG ont été identifiés, c'est pourquoi les chimistes utilisent un langage simplifié, conçis et bien codifié, pour exprimer la formule d'un AG.

La nomenclature la plus utilisée consiste :

1.- A nommer l'AG d'après l'**hydrocarbure** qui possède le même nombre d'atomes de C. Le suffixe "*-oïque*" est substitué au "*-e*" final dans le nom de l'hydrocarbure (système de Genève).

2.- Les AG saturés se terminent par : "*-Anoïque*"

Exemple : Acide octanoïque.

3.- Les AG insaturés se terminent par : "*-ènoïque*"

Exemple : Acide octadécènoïque (Acide oléïque).

4.- La numérotation part du **carbone carboxylique**, considéré comme **carbone n°1**. Le carbone adjacent au COOH est le **carbone n°2** ou **carbone α**, auquel fait suite le **carbone n°3** ou **carbone β** ...etc. Le carbone méthylique terminal est connu sous le nom **de carbone ϖ ou η.**

5.- Diverses conventions sont utilisées pour indiquer le nombre et la position des doubles liaisons.

Exemples :

Δy signifie que la double liaison se situe entre les atomes y et z de l'AG

ωx signifie que la double liaison se situe sur le C n°x en partant de Cω.

===> Résumé : Pour codifier un AG, les conventions indiquent :

1.- Le nombre d'atomes de C
2.- Le nombre de doubles liaisons
3.- La position des doubles liaisons

Exemples :

Acide oléïque :

C18 : 1 ; 9

ou Δ9, 18 : 1

ou ω9 , C18 : 1

ou η-9 , 18 : 1

Sa formule est la suivante :

$CH_3 - (CH_2)_7 - CH = CH-(CH_2)_7 - COOH$

Enfin, il existe une **corrélation** entre la **formule chimique** d'un AG et ses **propriétés physiques**, à savoir :

- **plus** sa chaîne est **longue**
- **plus** sa chaîne est **insaturée**

⇓

- plus elle est **souple** et **flexible**
- plus son **point de congélation est bas**

Ceci joue un rôle important dans la **spécialisation** des tissus, les différentes cellules n'utilisant pas les mêmes AG pour structurer leur membrane.

2.- LES DIFFERENTES FAMILLES D'AG

Comme il l'a été précédemment mentionné, en fonction de la présence ou non de doubles liaisons dans la chaîne hydrocarbonée, deux types d'AG sont différenciés :

2.1.- Les AG saturés

Dérivés de l'acide butyrique considéré comme précurseur de cette série.

Le tableau suivant en donne quelques exemples (1).

Butyrique	4	En faible quantité dans certaines graisses (spécialement le beurre). Un produit terminal de la fermentation glucidique par des organismes du rumen
Valérique	5	
Caproïque	6	
Caprylique (octanoïque)	8	En faible quantité dans plusieurs graisses (y compris le beurre), spécialement celles d'origine végétale
Caprique (décanoïque)	10	
Laurique	12	Dans le spermaceti, les huiles de cannelle, de palme et de coprah, les lauriers
Myristique	14	Dans les noix, les huiles de palme et de coprah, les myrtes
Palmitique	16	Acides communs à toutes les graisses animales et végétales
Stéarique	18	
Arachidique	20	Dans l'huile d'arachide ou de cacahuète
Béhénique	22	Graines
Lignocérique	24	Dans les cérébrosides et l'huile d'arachide

Rapidement brûlés, ils représentent une importante source d'énergie

Tableau n° I

2.2.- Les AG insaturés

Ils peuvent être classés en fonction de leur degré d'insaturation.

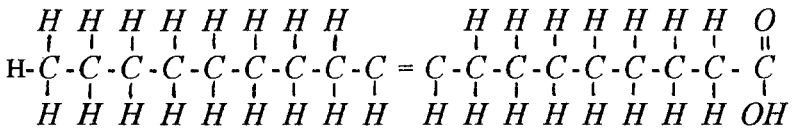
Nous distinguons ainsi :

- **les acides gras monoinsaturés** (monoéthènoïdes, monoènoïques)
- **les acides gras polyinsaturés** (polyéthènoïdes, polyènoïques)
- **les acides gras eicosanoïques** (C20), à l'origine des eicosanoïdes comprenant :
  - * *les prostanoïdes*
    - --> Prostaglandines
    - --> Prostacyclines
    - --> Thromboxanes
  - * *Les leucotriènes*

Chez les animaux, contrairement aux végétaux, **le pouvoir de désaturation est limité**. En effet, l'introduction de doubles liaisons additionnelles n'est possible qu'entre la double liaison existante et le carbone du groupement carboxyle. Ceci conduit donc à trois séries d'AG, respectivement connues sous le nom de :

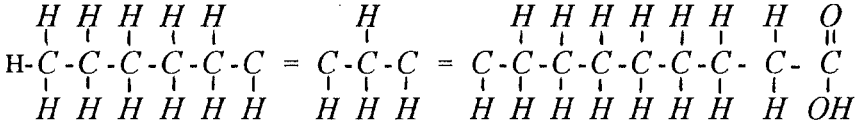
1.- *Série des ω9*, dont le chef de file est l'**acide oléïque**, AG monoinsaturé

===> Formule de l'acide oléïque : ω9, C18 : 1



2.- *Série des ω6*, dont le chef de file est l'acide linoléique, AGPI .

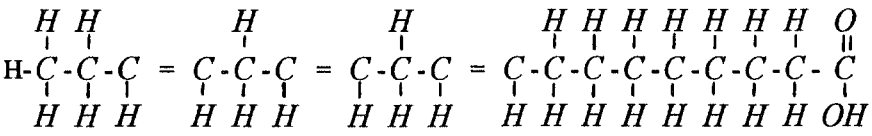
===> Formule de l'acide linoléïque : ω6, C18:2



Les autres membres de la famille peuvent avoir 2 ou 4 atomes de C de plus, ainsi qu'une ou deux doubles liaisons supplémentaires.

3.- *Série des ω3*, dont le chef de file est l'**acide α linolénique,** souvent simplement **appelé acide linolénique**, AGPI .

===> Formule de l'acide linolénique : ω3, C18 : 3



Ses dérivés peuvent avoir jusqu'à 22 atomes de C et six doubles liaisons.

Les AG à longue chaîne, non saturés, naturels sont presque tous de configuration **cis** (chaînes alkylées du même côté de la liaison) chez les mammifères.

Chez l'homme, seuls 15% des AG tissulaires sont de configuration trans, provenant de margarine ou de l'ingestion de graisses de ruminants. Or, ceux-ci sont métabolisés comme des AGS ; ils perdent leurs propriétés initiales.

3.- LES AG INSATURES : SYNTHESE ET FILIATION (2)

3.1.- Synthèse

Grâce à des systèmes microsomiques particuliers d'élongation : **ELONGASES,** et de désaturation **DESATURASES**, tout organisme vivant est capable de synthétiser des AG. Toutefois, ne possèdant pas les désaturases requises, les mammifères sont incapables de faire la synthèse de l'acide **linoléïque** (chef de file des ω6) d'une part, et de l'acide **linolénique** (chef de file des ω3) d'autre part. Ceux-ci doivent donc, obligatoirement,

être apportés par le biais de l'alimentation. Ils sont appelés **AG essentiels**. Ils sont indispensables pour la synthèse de leurs homologues supérieurs.

3.1.1.- Schéma général (2)

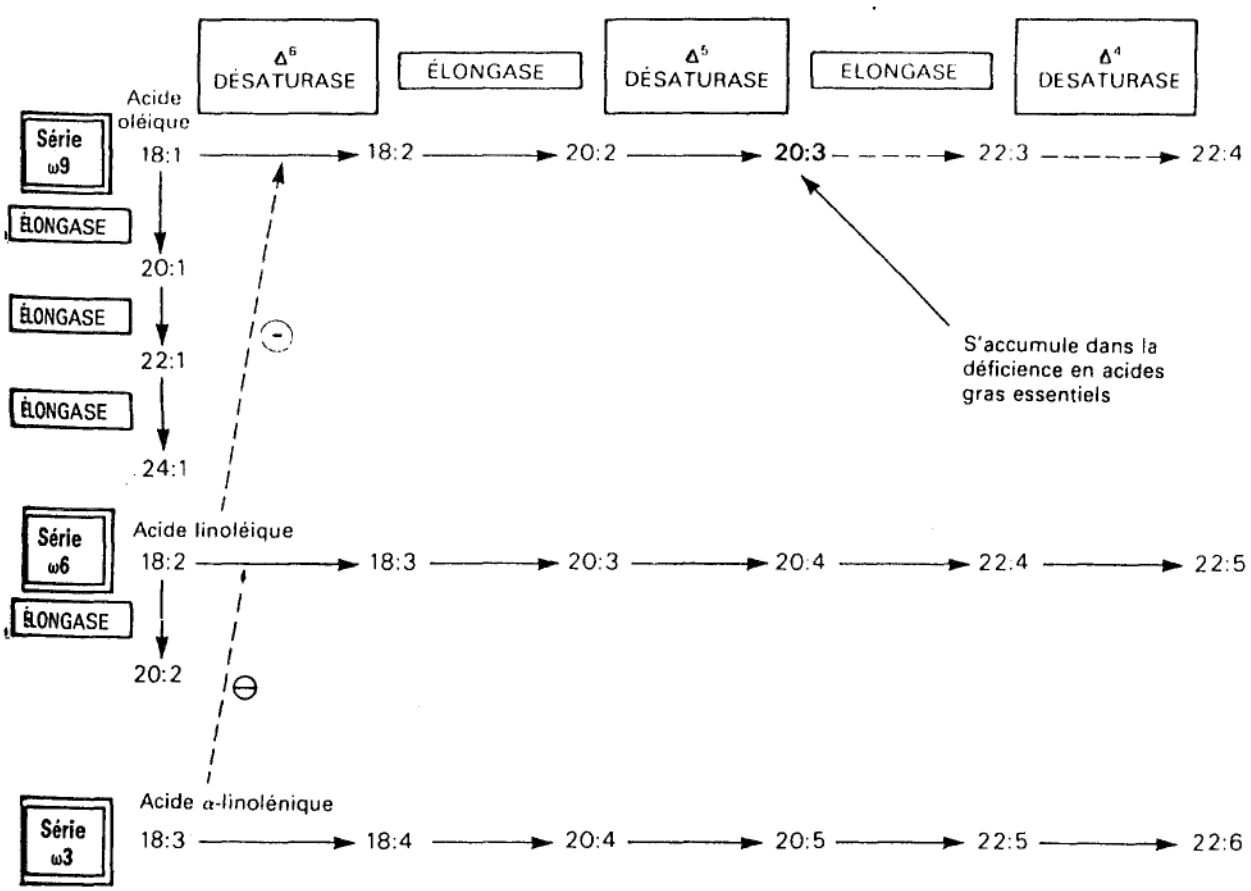


Figure n° 1

Il s'agit d'une voie différente de la voie d'oxydation (catabolisme) des AG, ayant lieu dans le cytosol de la cellule. Chaque série **compétitionne** pour les mêmes systèmes enzymatiques avec des affinités décroissantes de la série ω3 à la série ω9.

(- - - > (-) : inhibition)

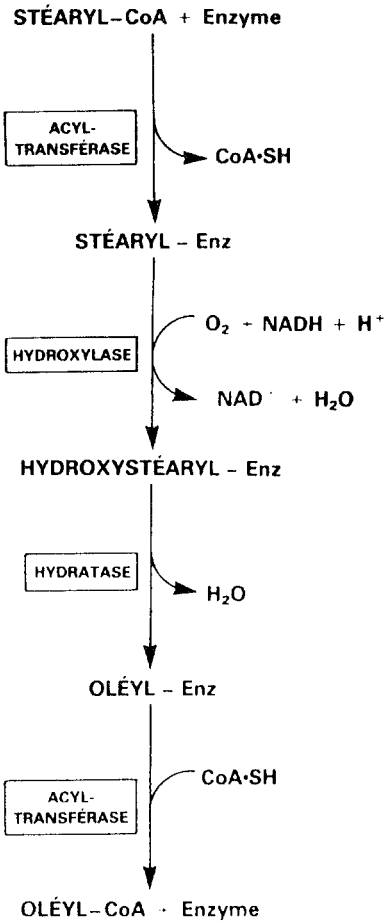
3.1.2.- Phase de désaturation (2)

S'il s'agit d'une réaction **oxydative** : réaction d'oxydation à fonction mixte puisque deux groupements différents sont oxydés :

- la liaison simple de l'AG
- le cosubstrat NADPH

Cette réaction a lieu, chez les animaux, entre la double liaison existante et le groupement -COOH.

Elle est schématisée de la façon suivante (2) :



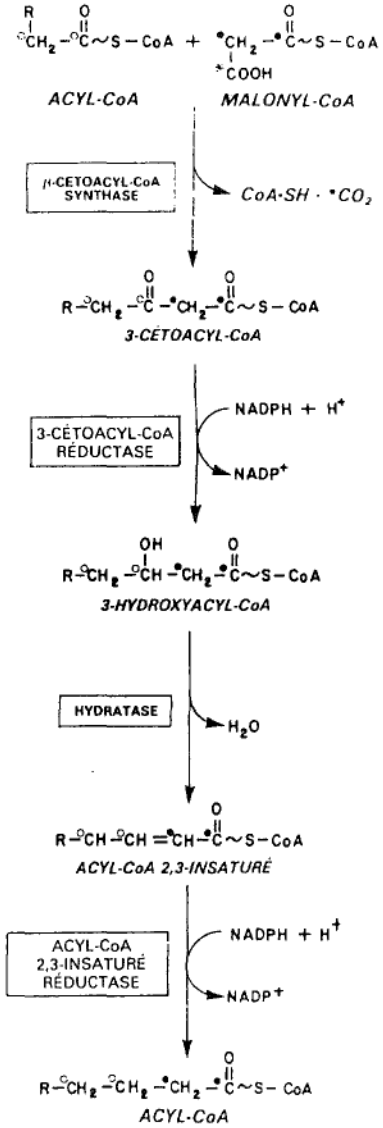
DESATURASE

Figure n° 2

3.1.3.- Phase d'élongation (3)

Elle consiste en **l'addition d'unités dicarbonées** apportées sous forme de malonyl CoA, en présence de NADPH : agent de réduction. Les intermédiaires sont **des thioesters de la coenzyme A**.

Elle est schématisée de la façon suivante (3) :



ELONGASE

Figure n° 3

3.2.- Filiation

3.2.1.- Schéma général (4)

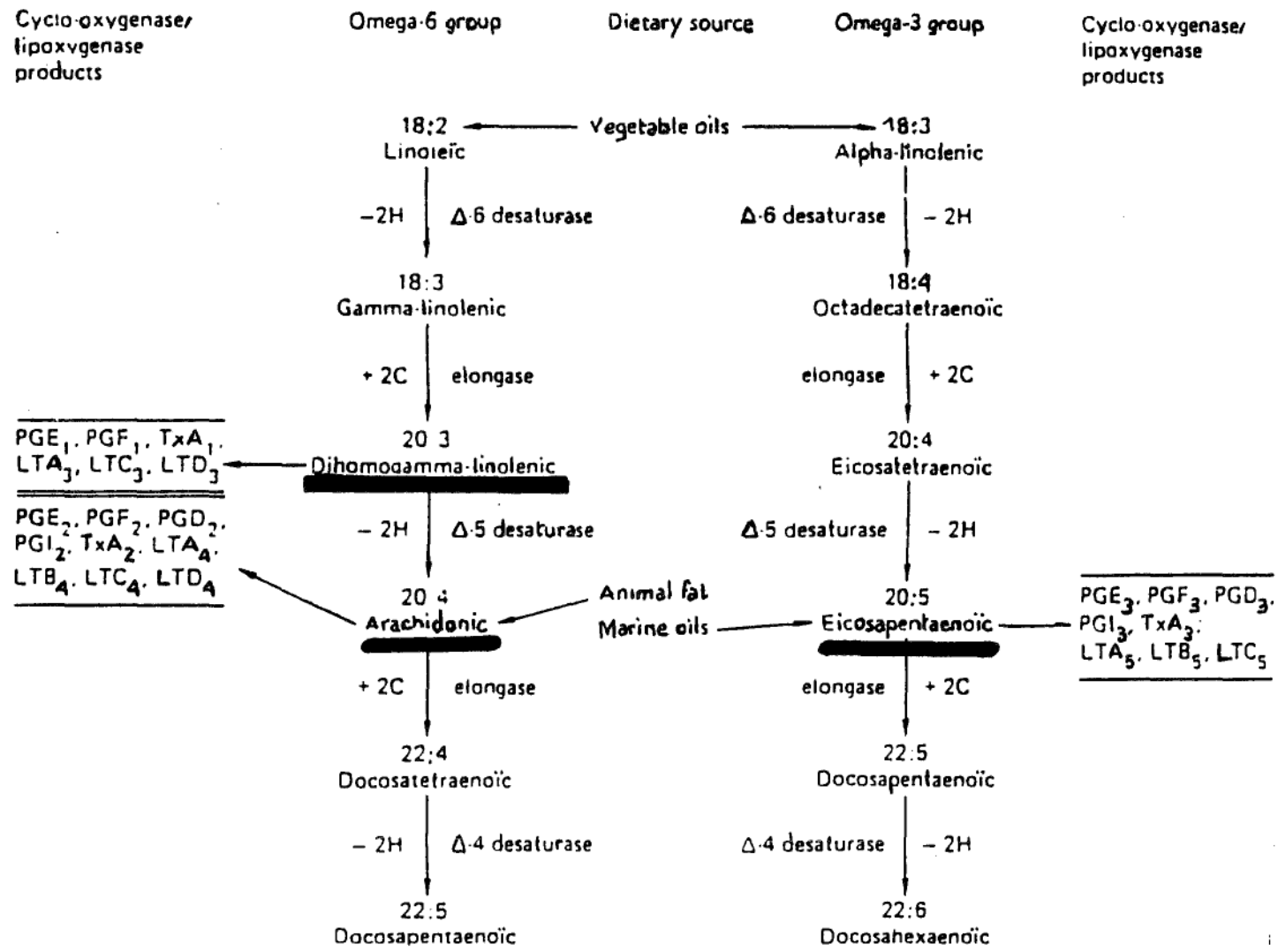


Figure n° 4

Libérés à partir de leur forme de stockage dans l'organisme grâce à des systèmes enzymatiques de type **esterase**, l'acide linoléïque et l'acide linolénique subissent l'action de **désaturases** et **élongases**. Ceci conduit à :

- l'acide eicosapentaènoïque de la série ω3

- l'acide dihomo δ linolénique et l'acide arachidonique, de la série ω6

Tous trois sont à l'origine de dérivés eicosanoïdes, ensemble complexe de régulateurs métaboliques, grâce à deux systèmes enzymatiques qui catalysent les réactions de conversion par oxydation des AGPI.

3.2.2.- Voie de la cyclooxygénase

Elle permet la formation, à partir d'AGPI alimentaires incorporés dans les phospholipides, de **prostanoïdes**, c'est à dire :

===> **Les prostaglandines,** formées dans toutes les cellules sauf le globule rouge.
Il s'agit d'AG cycliques oxygénés, doués d'activité hormonale, rapidement détruits une fois formés (la cyclooxygénase est une enzyme suicide). Elles interviennent notamment dans le fonctionnement du système nerveux central et dans la contraction des muscles lisses des intestins, des poumons, des vaisseaux sanguins et des organes reproducteurs ; elles modifient la pression sanguine et améliorent la fonction cardiaque ; elles inhibent la mobilisation des AG des tissus adipeux. De plus, ces composés inhibent ou stimulent l'agrégation des plaquettes sanguines.
Ce sont les prostanoïdes les plus actifs.

===> **Thromboxanes et prostacyclines,** respectivement localisés dans les plaquettes et dans la paroi des vaisseaux.

Ils possèdent des propriétés physiologiques importantes, notamment au niveau de **l'agrégation plaquettaire**.

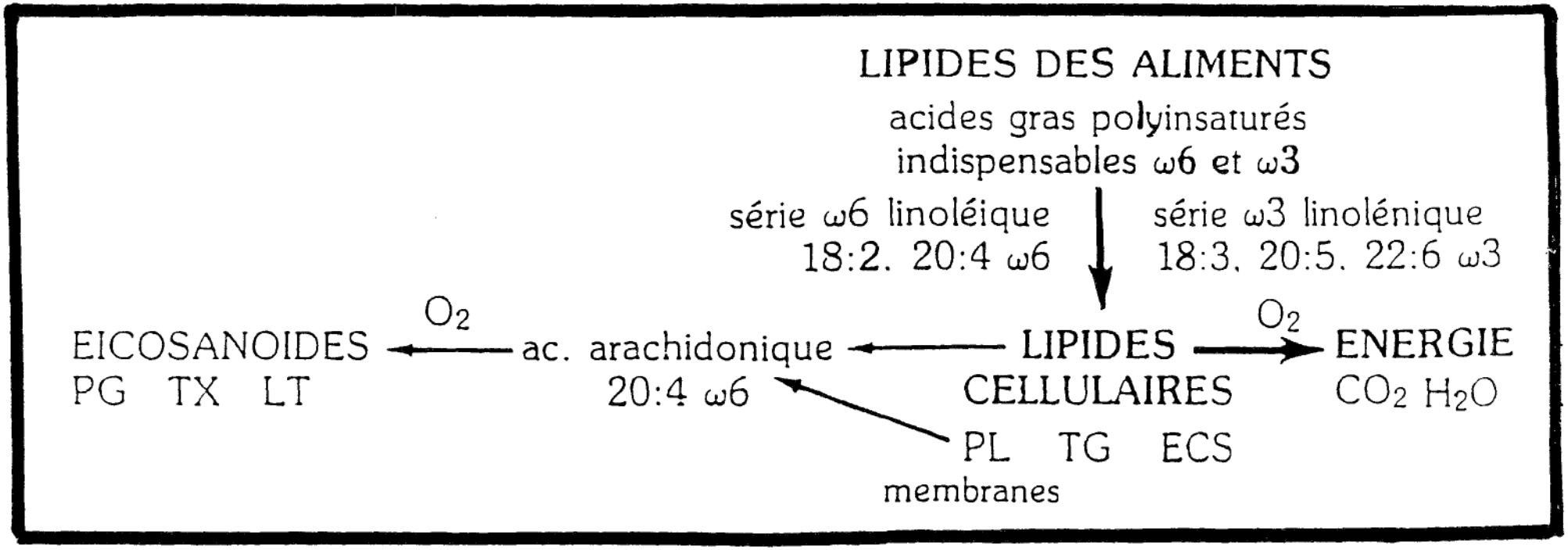
Remarque : Seuls AA et EPA produisent des prostacyclines.

3.2.3.- Voie de la lipooxygénase

Elle permet la formation des **leucotriènes**, localisés dans les leucocytes, les cellules de mastocytomes, les plaquettes et les macrophages. Ils jouent un rôle important en tant que substance à réaction lente de l'anaphylaxie.

A noter qu'un phénomène **compétitif** existe entre la cyclooxygénase et la lipooxygénase pour s'approprier l'AG précurseur. La balance en faveur de l'un ou l'autre est importante, et est imposée par **la composition du régime alimentaire**.

Exemple 1 : Origine et devenir métabolique de l'acide arachidonique (4)



(PG prostaglandines. TX thromboxanes. LT leucotriènes. PL phospholipides. TG triglycérides. ECS esters du cholestéroll).

Figure n°5

Exemple 2 : Schéma des dérivés d'oxydation par les enzymes lipoxygénase et cyclooxygénase de l'acide arachidonique en eicosanoïdes ω6 (4)

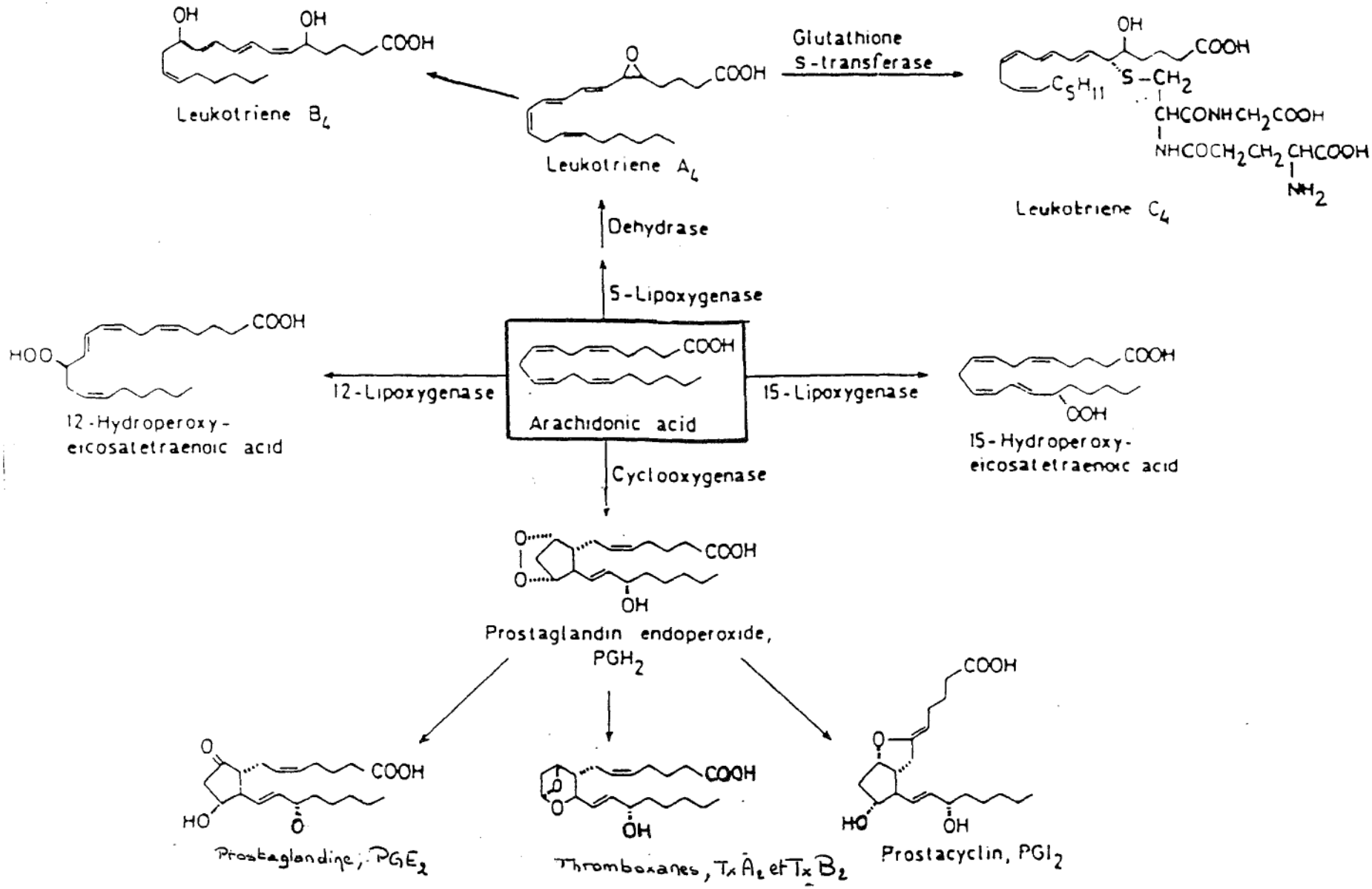


Figure n°6

4.- SOURCES D'ACIDES GRAS

4.1.- AG saturés et monoinsaturés

4.1.1.- Synthèse

Ils peuvent être synthétisés. Notre organisme possède en effet, les systèmes enzymatiques nécessaires.

4.1.2.- Apport alimentaire

===> *AG saturés* : Ils sont présents en quantités importantes dans les graisses d'origine animale comme les viandes, oeufs, le lait, le beurre et les fromages. Toutefois les cacahouètes et l'huile de palme en contiennent des proportions notables.

AG saturés d'importance physiologique et nutritionnelle (1)

Nom vulgaire	*Sources*
Acide palmitique	Communs à toutes les graisses végétales et animales
Acide stéarique	Idem

Tableau n° II

==> *AG monoinsaturés* : Ils sont abondants dans les graisses végétales.

Ils représentent ainsi :

67% des AG totaux contenus dans l'huile d'olive

40 à 50% des AG totaux contenus dans l'huile d'arachide

55 à 60% des AG totaux contenus dans l'huile de colza

68% des AG totaux contenus dans les amandes.

Ils sont par contre en plus faibles proportions dans les viandes (30 à 50% des AG totaux) dans les poissons (10 à 50% des AG totaux) et dans les produits laitiers (35% des AG totaux).

AG monoinsaturés d' importance physiologique et nutritionnelle (1)

Nombre d'atomes de carbone et place des doubles liaisons	Série	Nom vulgaire	Nom chimique	Sources
16:1;9	ω7	Palmitoléique	*cis*-9-Hexadécénoïque	Dans presque toutes les graisses
18:1;9	ω9	Oléique	*cis*-9-Octadécénoïque	Possiblement le plus abondant dans toutes les graisses naturelles
18:1;9	ω9	Élaïdique	*trans*-9-Octadécénoïque	Dans les graisses hydrogénées et chez les ruminants
22:1;13	ω9	Érucique	*cis*-13-Docosénoïque	Huiles des graines de colza et de moutarde
24:1;15	ω9	Nervonique	*cis*-15-Tétracosénoïque	Dans les cérébrosides

Tableau n° III

4.1.3.- Comparaison de la teneur en AG saturés et AG monoinsaturés de certaines graisses (3)

	Saturés	Monoinsaturés
Beurre	60	36
Graisse de porc	59	39
Graisse de boeuf	53	44
Graisse de poulet	39	44
Huile de maïs	15	31
Huile de soja	14	24
Margarine molle	23	22
	% d'AG totaux	

Tableau n° IV

4.2.- AGPI

4.2.1.- AGPI non essentiels

Ils ont aussi une double origine : soit ils sont synthétisés, soit ils sont apportés par l'alimentation. Ainsi, ils sont retrouvés en plus grandes quantités dans les graisses **d'origine végétale**.

Les AG de la série ω6 sont plus abondants chez les animaux de ferme qui mangent beaucoup de graisses issues des végétaux terrestres.

Les AG de la série ω3 sont, eux, davantage présents au niveau des animaux marins (poissons, coquillages) dont la principale source alimentaire est le plancton, riche en ω3.

AGPI non essentiels d'importance physiologique et nutritionnelle (1)

Nombre d'atomes de carbone et place des doubles liaisons	Série	Nom vulgaire	Nom chimique	Sources
		Acides triénoïques (3 doubles liaisons)		
18:3;6,9,12	ω6	γ-Linolénique	Toutes-*cis*-6,9,12-Octadécatriénoïque	Quelques végétaux, *e.g.*, huile d'onagre; acide gras secondaire chez les animaux
		Acides tétraénoïques (4 doubles liaisons)		
20:4;5,8,11,14	ω6	Arachidonique	Toutes-*cis*-5,8,11,14-Eicosatétraénoïque	Trouvé avec l'acide linoléique, particulièrement dans l'huile d'arachide; constituant important des phospholipides chez les animaux

Tableau n° V

AGPI non essentiels d'importance physiologique et nutritionnelle (1)

Nombre d'atomes de carbone et place des doubles liaisons	Série	Nom vulgaire	Nom chimique	Sources
		Acides pentaénoïques (5 doubles liaisons)		
20:5;5,8,11,14,17	ω3	Timnodonique	Toutes-*cis*-5,8,11,14,17-Eicosapentaénoïque	Constituant important des huiles de poissons, *e.g.*, huile de foie de morue
22:5;7,10,13,16,19	ω3	Clupanodonique	Toutes-*cis*-7,10,13,16,19-Docosapentaénoïque	Huiles de poissons, phospholipides cérébraux
		Acides hexaénoïques (6 doubles liaisons)		
22:6;4,7,10,13,16,19	ω3	Cervonique	Toutes-*cis*-4,7,10,13,16,19-Docosahexaénoïque	Huiles de poissons, phospholipides cérébraux

Tableau n° V bis

Sources d'ω6 (4)

CERTAINES HUILES:

ARACHIDE 20/30 % DES AGT

TOURNESOL 60/65% DES AGT

SOJA 57%

MAIS 59%

PEPINS DE RAISINS 70%

NOIX 61 %

OLIVE 14%

LES VIANDES EN MG POUR 100GR:

BOEUFGRAS	200
BOEUF MAIGRE	100
MOUTON	550
PORC	2600
VEAU	100
CANARD	1100
LAPIN	1000
JAUNE D'OEUF	3100

CERTAINS VEGETAUX:

NOIX	29600
OLIVES	3000
ARACHIDES	13400
AMANDES	9500

Tableau n°VI

Sources d'ω3 (4)

Apport en oméga 3 de certains aliments végétaux.

Aliment : en mg	pour 100 g	pour 100 kcal
Banane	100	100
Carottes	85	255
Chou	24	100
Cresson	12	60
Jus d'orange	60	120
Épinards	89	350
Noix	6 500	1 200
Pommes de terre	100	100

Teneur en n-3 des viandes.

en mg	pour 100 g	pour 100 kcal
Bœuf gras	100	57
Bœuf maigre	10	9
Mouton (épaule)	200	69
Porc	200	54
Veau	30	24
Canard	50	26
Lapin	200	123

Teneur en n-3 des poissons en mg/100 g.

	18 : 3	20 : 5 (SIMOPOULOS)	22-6	Total n-3 (BOURRE)
Hareng	100	1 000	700	1 500
Maquereau		1 000	1 200	1 800
Saumon	100	800	600	3 300
Truite	100	100	400	900
Thon albacore	200	300	1 000	2 600

Tableau n°VII

4.2.2.- Acides gras polyinsaturés essentiels

L'apport alimentaire de ces AG est **fondamental, indispensable**, puisque cela fait partie de notre condition de mammifère d'être **incapable d'en faire la synthèse**, les enzymes nécessaires étant absentes.

Besoins de l'homme en acides gras polyinsaturés indispensables ω6 et ω3 exprimés en pourcentage énergétique (4)

	Enfant	Enfant	Adulte	Adulte	Femme enceinte	Femme allaitante
	Minimal	Optimal	Minimal	Optimal	Optimal	Minimal
ω6 linoléique	1.0%	4.0%	1.0%	3.0%	5.0%	7.0%
ω3 linolénique	0.2%	1.0%	0.2%	0.5%	1.0%	1.5%

Tableau n° VIII

----> *Acide linolénique*, chef de file des ω3 est :

. très présent dans le plancton

. peu présent dans les plantes terrestres, à l'exception des végétaux feuillus et des huiles de pépins (notamment huile de lin)

. présent dans le lait humain en quantité notable.

Exemples de plantes riches en acide linolènique (18:3,n-3) (5)

	% d'AG totaux
Chou de Chine	59.5
Chou blanc	57.0
Chou frisé de Milan	46.4
Chou frisé	50.0
Chou rouge	39.8
Chou de Bruxelles	58.7
Chou fleur	48.9
Chou suédois	50.8
Persil	41.1
Laitue	54.8

Teneur en graisse faible : 0,1%, mais l'acide linolénique constitue environ 50% de cette teneur.

Tableau n° IX

----> *Acide linoléïque* chef de file des ω6 est, lui, très présent dans les **huiles végétales** : huiles de maïs, d'arachide, dans les graisses de coton, de soja et de plusieurs autres végétaux.

Exemples de plantes riches en acide linoléique (5)

. Salsifis noirs

. Carottes

. Persil

. Fenouil

Teneur totale en graisse faible : 0,1% mais l'acide linoléique constitue environ 50% de cette teneur.

4.2.3.- Comparaison de la teneur en AGPI entre graisses végétales et graisses animales (6)

	AGPI en % d'AG totaux
Beurre	4
Graisse de porc	2
Graisse de boeuf	2
Graisse de poulet	21
Huile de maïs	53
Huile de soja	53
Margarine molle	52

Tableau n° X

4.3.- COMPOSITION EN AG DE QUELQUES ALIMENTS (4)

	Acides gras (% des acides gras totaux)					
	Saturés			Monoinsaturés	Polyinsaturés	
	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1n-9	C18:2n-6	C18:3n-3
uile de coco	17.6	8.4	2.5	6.5	1.5	–
luile de tournesol	0.1	6.2	4,8	16,7	70.6	0.2
luile de maïs	0.6	10.3	1,8	16.7	70.6	0.2
luile d'olive	–	9.9	2.4	78.7	5.7	0.6
Huile de palme	1.1	45.1	4.7	38.8	9.4	–
Huile de soja	0.2	12.1	3.9	21.0	51.0	11.8
Jambon	1.6	22.4	11.2	35,2	5.6	4,8
Saindoux	1.3	25.5	16,2	43.7	7,6	0,6
Beurre	17.7	26.2	12.5	28.2	2.9	0.5
Margarine de tournesol	–	10.0	7.5	31.8	49.4	1.3

Tableau n° XI

COMPOSITION EN AG DE QUELQUES ALIMENTS (4)

		Blé	Avocat	Noix	Noix de coco	Huile d'arachide	Huile de tournesol	Huile d'olive	Huile de maïs	Huile de soja	Huile de colza	Huile de palme
ac linoléique	18 : 2ω6	62.0%	12.8%	52.1%	2.0%	20.0%	60.0%	10.0%	59.0%	53.0%	22.0%	10.0%
ac arachidonique	20 : 4ω6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
total ω6		62.0%	12.8%	52.1%	2.0%	20.0%	60.0%	10.0%	59.0%	53.0%	22.0%	10.0%
ac linolénique	18 : 3ω3	5.3%	1.1%	9.2%	tr	0.5%	0.5%	1.5%	1.0%	8.0%	9.0%	0.5%
ac écosapentaénoïque (EPA)	20 : 5ω3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ac docosapentaénoïque	22 : 5ω3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ac docosahexaénoïque (DHA)	22 : 6ω3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
total ω3		5.3%	1.1%	9.2%	tr	0.5%	0.5%	1.5%	1.0%	8.0%	9.0%	0.5%
rapport ω6/ω3			11.7	5.7	X	40	120	7	59	7	25	20

		Saindoux	Beurre	Suif	Œuf	Bœuf	Poulet	Saumon	Truite	Huile de Foie de Morue	Huile de Poisson MaxEPA
ac. linoléique	18 : 2ω6	8.0%	4.0%	3.8%	12.8%	2.0%	30.0%	2,4%	2,6%	1,9%	1.1%
ac arachidonique	20 : 4ω6	–	–	–	0.3%	1.0%	5.6%	2.0%	1,9%	0.4%	1.0%
total ω6		8.0%	4,0%	3.8%	13.1%	3,0%	37,7%	4,4%	4.5%	2.6%	2.8%
ac linolénique	18 : 3ω3	1,0%	tr	0,5%	–	1.3%	1,0%	5,8%	1,9%	1,0%	0,6%
ac éicosapentaénoïque (EPA)	20 : 5ω3	–	–	–	–	–	0,7%	7,2%	6,0%	8,4%	17,6%
ac docosapentaénoïque	22 : 5ω3	–	–	–	–	–	2,2%	4,2%	3,0%	0,9%	2,1%
ac docosahexaénoïque (DHA)	22 : 6ω3	–	–	–	–	–	0,6%	24,2%	21,7%	10,8%	10,9%
total ω3		1.0%	tr	0.5%	–	1,3%	4.5%	41.4%	32.6%	24.6%	35.7%
rapport ω6/ω3		8	X	7.6	X	2.3	8,4	0,11	0,14	0,11	0.08

Tableau n°XII

5.- CONCLUSION

Les AG, composants caractéristiques de la plupart des lipides, sont des constituants vitaux du corps humain (7).

Graisses et huiles constituent donc la base de notre alimentation. Ainsi, tout régime alimentaire équilibré doit contenir 30 à 35% de lipides (8). D'autre part, il semble que **certains types de graisses** aient un effet plus bénéfique que d'autres sur l'équilibre de notre organisme et donc le maintien en bonne santé. Par exemple, toute **carence** en AGPI, aussi bien AGE que dérivés fondamentaux comme EPA, AA, DHA et GLA, ou tout **déséquilibre** entre les deux séries ω6 et ω3 retentit négativement sur l'ensemble des systèmes et organes du corps humain. C'est pourquoi, conçoit-on actuellement que la **qualité** et la **quantité** des graisses présentes dans l'alimentation soient des paramètres **indissociables**, et importants dans l'étiologie de certaines maladies.

Equilibre alimentaire quantitatif (8)

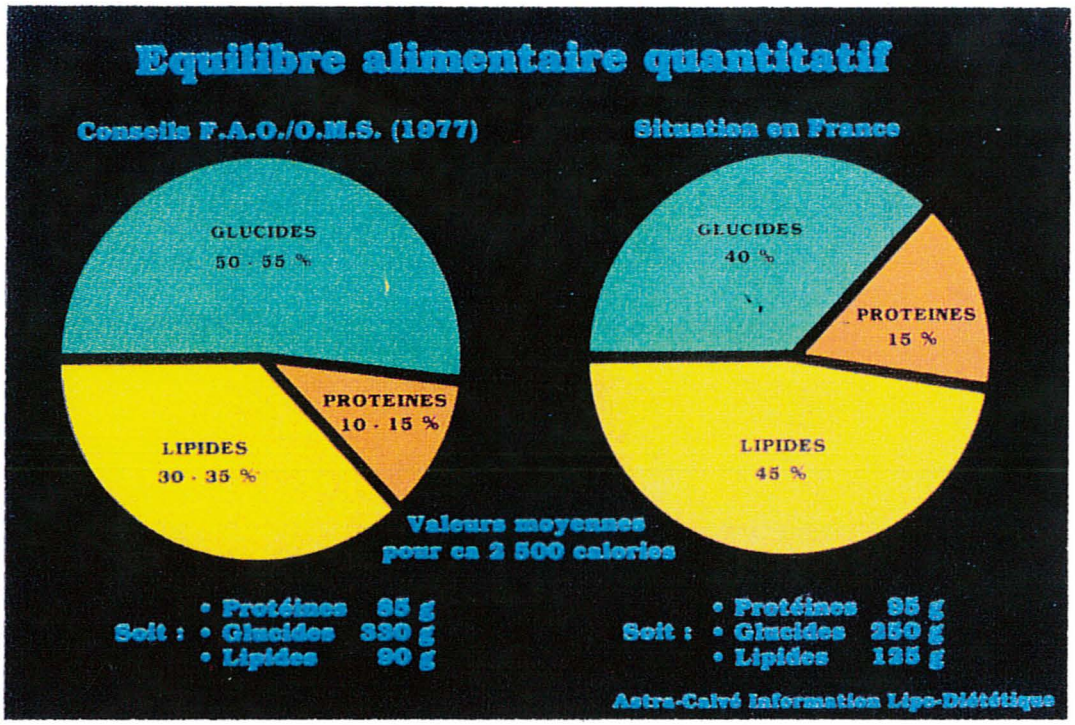


Figure n° 7

Equilibre lipidique qualitatif (8)

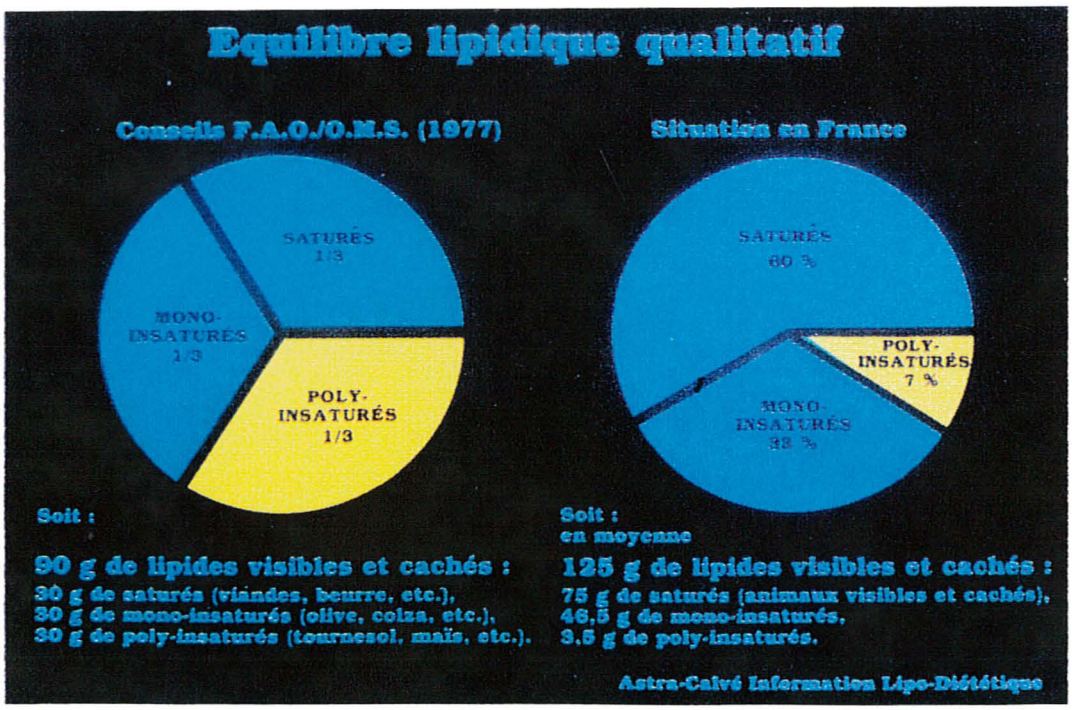


Figure n° 8

CHAPITRE II : RELATIONS EPIDEMIOLOGIQUES ET EXPERIMENTALES ENTRE LIPIDES ALIMENTAIRES ET CANCER

1.- EPIDEMIOLOGIE DU CANCER EN FRANCE

Première cause de mortalité pour la population féminine d'âge compris entre 35 et 74 ans et pour la population masculine d'âge compris entre 45 et 74 ans, le cancer est en France, tous âges confondus, la deuxième cause de décès après les maladies cardiovasculaires. En outre, il représente davantage d'années de vie perdues que les maladies de l'appareil circulatoire (10).

Perception sociale du cancer, facteur de risque ainsi que l'accès au dépistage sont les trois thèmes développés dans la première enquête du "Baromètre santé"[1] publié en 1992, concernant les comportements et les attitudes de la population française générale de 18 à 75 ans : elle regroupe onze questions directement liées à la pathologie cancéreuse, et une autre à l'intensité de la crainte individuelle du cancer, en comparaison d'autres risques et maladies. Ainsi, en terme de "*crainte pour soi-même*", le cancer vient au premier rang de toutes les maladies, aux yeux des personnes interrogées (10) :

- 11,3% disent ne pas craindre du tout personnellement le cancer
- 31,8% disent le craindre peu
- 21,9% disent le craindre pas mal
- 35% disent le craindre beaucoup.

[1] BAROMETRE SANTE : réalisé par le Comité Français d'Education pour la Santé, le CNAM, le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville, avec le concours du haut Comité de la Santé Publique et la délégation générale à la lutte contre la drogue et la toxicomanie en collaboration avec les équipes de l'INSEE

Crainte individuelle des maladies (en % des effectifs ; n= 2052) (10)

	PAS DU TOUT	PEU	PAS MAL	BEAUCOUP	TOTAL
CANCERS	11,3	31,8	21,9	35,0	100,0
MALADIES CARDIAQUES	21,8	37,7	18,3	22,2	100,0
SIDA	49,8	21,0	7,2	21,9	100,0
MALADIES SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES	21,5	20,8	6,4	11,2	100,0
MALADIES DUES A L'ALCOOL	73,5	22,6	3,9	7,1	100,0
TUBERCULOSE	65,2	24,6	3,3	6,8	100,0

Tableau n° XIII

A noter :

- Les femmes sont plus nombreuses que les hommes. Ainsi, 61,5% le craignent pas mal ou beaucoup, contre 52,6% d'hommes (1O).
- Cette crainte est partagée à tous les âges; elle est toutefois moindre chez les personnes âgées. Ainsi, 56,4% des moins de 45 ans, 60,5% des 45-64 ans et 51,5% des 65 ans et plus le craignent pas mal ou beaucoup (10).

Le cancer reste donc la préoccupation majeure des français en terme de santé, devançant même le SIDA ou la toxicomanie (10).

Globalement, le risque d'être atteint par un cancer est considérable (10) :

- deux cent mille personnes, environ, sont atteintes chaque année en France, par une forme de cancer ;
- une famille française en vit le drame pour un des siens tous les 10 ans environ ;
- un français sur deux court le risque d'en être atteint à un moment quelconque de sa vie.

Mais comme la médecine en guérit la moitié, la probabilité de mourir d'un cancer concerne donc une personne sur quatre : c'est déjà beaucoup.

En pratique, cela veut dire qu'aucune famille ne peut être épargnée par la survenue d'un décès par cancer (10). Il ne doit donc laisser personne indifférent.

1.1.- Hommes et femmes : destins inégaux

Tous cancers confondus, cette pathologie semble en effet avoir un impact supérieur dans le sexe masculin :

- *l'incidence*, c'est à dire nombre de nouveaux cas par an, est supérieure chez l'homme (10)

100 000 hommes

80 000 femmes

(1993)

- *le taux de mortalité* est 1,8 fois supérieur à celui des femmes (10)

90 000 hommes

50 000 femmes

(1993)

- *le nombre de décès par cancer par an* continue de croître dans le sexe masculin alors qu'il s'est relativement stabilisé chez les femmes depuis le milieu du siècle (Tous cancers confondus) (10)

- *L'évolution de la mortalité entre 1950 et 1990*, en France, pour chaque type de cancer n'est d'autre part pas le même dans les deux sexes (10) :

Evolution de la mortalité par cancer en France (10)

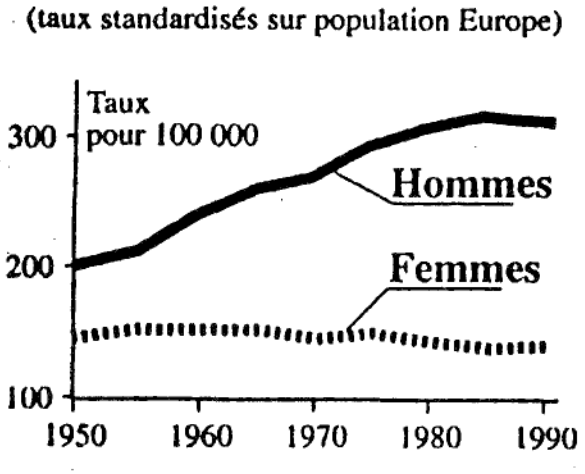


Figure n° 9

1.1.1.- Hommes (10)

- Le cancer du poumon est le plus mortel avec un taux de mortalité sans cesse croissant :

. taux pour 100 000 hommes en 1950 : 23

. taux pour 100 000 hommes en 1985 : 80

L'utilisation abusive du tabac est certainement un des facteurs étiologiques les plus importants.

- Le nombre de décès par cancer du larynx est lui aussi en nette progression :

. taux pour 100 000 hommes en 1950 : 5

. taux pour 100 000 hommes en 1985 : 20

- La chute du taux de mortalité par cancer de l'estomac depuis la fin des années 60 surtout, est impressionnante ; concernant le cancer colorectal, le taux diminue aussi, mais dans ce cas la diminution est surtout importante de 1950 à 1970 ; il se stabilise par la suite.

=> Cancer de l'estomac :

. taux pour 100 000 hommes en 1950 : 21

. taux pour 100 000 hommes en 1970 : 20

. taux pour 100 000 hommes en 1985 : 15

=> Cancer colorectal :

. taux pour 100 000 hommes en 1950 : 40

. taux pour 100 000 hommes en 1970 : 20

. taux pour 100 000 hommes en 1985 : 20

- Enfin, le nombre de décès par cancer de l'oesophage, du pharynx, de la prostate et de la vessie et par leucémie reste relativement stable.

Evolution mortalité par cancer (35 à 64 ans) (10)

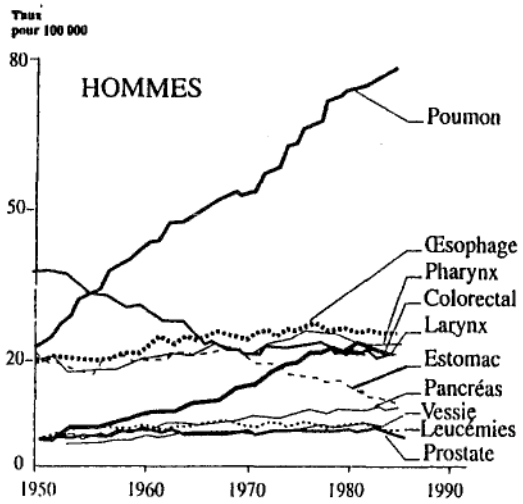


Figure n° 10

1.1.2.- Femmes(10)

- C'est le cancer du sein qui arrive toujours en tête avec un taux de mortalité croissant :

. taux pour 100 000 femmes en 1950 : 25

. taux pour 100 000 femmes en 1982 : 40

Il est intéressant de noter que depuis le milieu des années 80, on assiste à une relative stabilisation du nombre de décès, qui reste néanmoins élevé : 40 pour 100 000 en moyenne.

- Le cancer colorectal, plus meurtrier que le cancer du sein dans les années 50, est le cancer du sexe féminin dont le taux de mortalité a le plus diminué pendant les quarante dernières années :

. taux pour 100 000 femmes en 1950 : 28

. taux pour 100 000 femmes en 1985 : 13.

- Le taux de mortalité par cancer ovarien est en légère progression ; même constat pour le cancer pulmonaire (augmentation du tabagisme) avec tout de même un taux inférieur à celui du sexe masculin (femme : 11 / 100 000 ; hommes : 80 / 100 000).

- Enfin, tandis que le nombre de décès par cancer de l'utérus diminue de façon constante, les taux de mortalité par cancers du pancréas, de l'estomac et par leucémies restent stables :

Evolution de la mortalité par cancer (35 à 64 ans) (10)

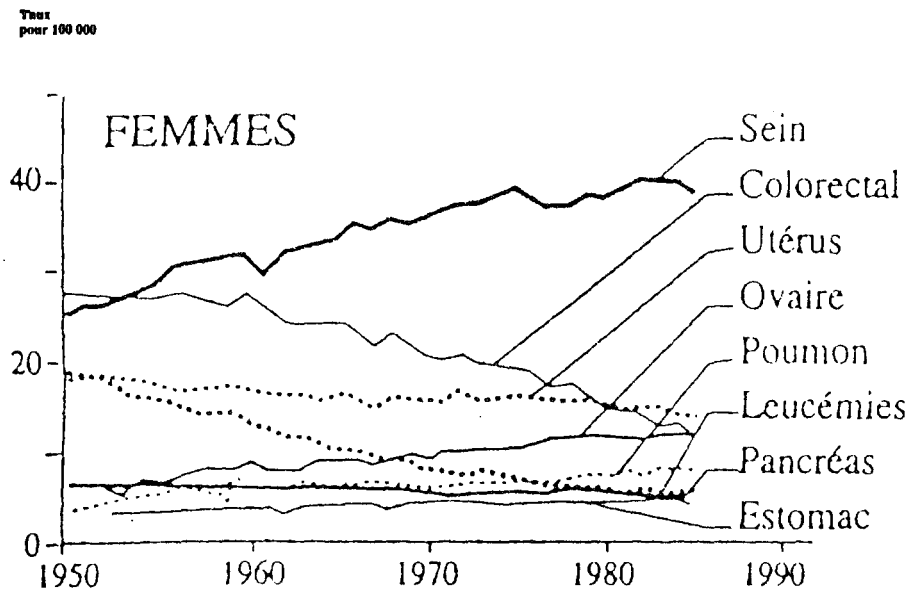


Figure n° 11

1.2.- Etiologie

Grâce aux progrès de la science qui ont notamment permis une étude approfondie du matériel génétique humain, **des gènes de susceptibilité** ont été identifiés (11) : il s'agit de gènes porteurs d'informations qui tendent à **favoriser** la transformation cancéreuse des cellules ; ils sont transmis **héréditairement** et traduisent une **susceptibilité** à certains cancers. On considère, en effet, actuellement qu'au moins 10% des cancers diagnostiqués auraient une composante génétique (11). Pour le cancer du sein par exemple, cela sous-entend 2500 nouveaux cas par an en France. D'après Marie-Claire King, généticienne américaine de l'université de Berkeley, ce serait une anomalie sur le bras long du chromosome 17, prédisposant à ce type de cancer, qui serait en cause (11).

Ces gènes n'ont été pour l'instant identifiés que dans le cas du cancer du sein et du colon, et sont l'objet de nombreuses recherches tentant de vérifier si ce mécanisme existe dans d'autres types de tumeurs (11). Il est important de comprendre, toutefois, que la présence de tels gènes n'est pas **la certitude de développer un cancer**, car beaucoup d'autres facteurs interviennent : Il s'agit d'une **prédisposition génétique** (11).

En effet, le cancer étant un phénomène naturel, il n'existe pas de risque zéro vis-à-vis de cette maladie. Le cancer peut toucher **tout le monde et à tous âges** (10). Jusqu'au début des années 80, on le considérait d'ailleurs essentiellement comme une maladie liée à l'environnement (10). Il est vrai que selon les habitudes de vie, selon l'âge les modalités diffèrent :

- habitudes de vie -

Par exemple, le fait de fumer 20 cigarettes par jour pendant 30 ans multiplie le risque de base, qui est de l'ordre de 1 pour 1000, par un facteur 20. Ce qui veut dire que les risques de développer un cancer sont alors de 2% pour les seuls cancers liés à ce facteur

de risque. Que les consommations d'alcool et de tabac soient plus élevées, et le risque s'élève autant, jusqu'à atteindre des proportions de l'ordre de un sur cinq. On sait actuellement que la mortalité par cancer pourrait être diminuée de 30% si le seul facteur de risque que représente le tabagisme était éliminé (10).

Evolution de la mortalité par cancer pour les localisations liées au tabac et à l'alcool (hommes et femmes de 35 à 64 ans) (10)

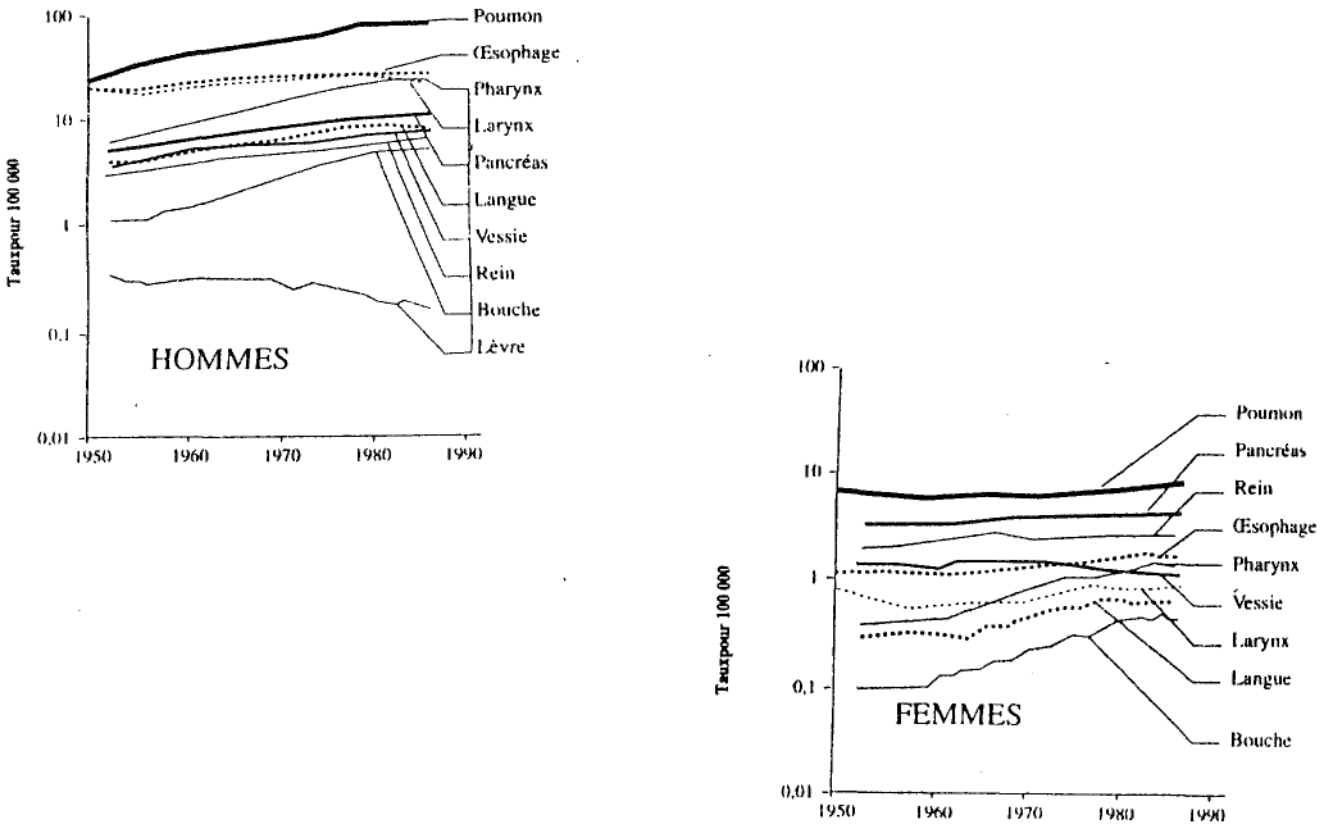


Figure n° 12

Dans les deux sexes, le cancer du poumon est le plus meurtrier conçernant les localisations liées au tabac et à l'alcool :

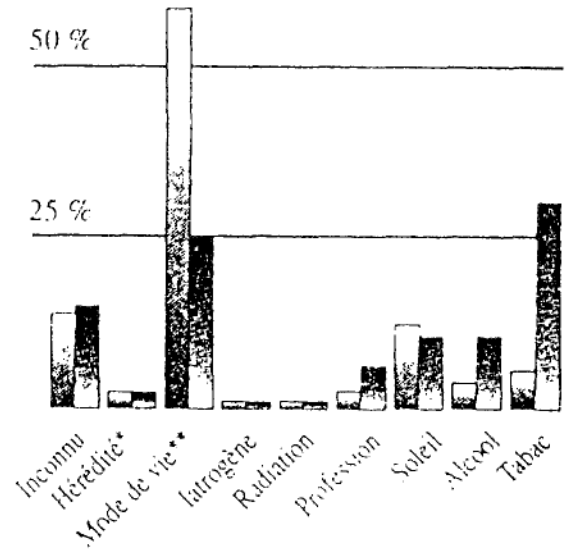
- chez les femmes, le taux de mortalité est élevé mais relativement stable depuis les années cinquante ;

- chez les hommes, après une importante augmentation entre 1950 et 1980, il semble actuellement stabilisé, mais reste toujours élevé.

Dans les deux sexes, depuis 1960, les taux de mortalité par cancers de la bouche et du pharynx ont aussi beaucoup augmenté; ils sont plus élevés dans le sexe masculin.

Proportions des cancers (hommes, femmes) selon différents facteurs (10)

(France 1985-1990)



* En plus de la cause héréditaire directe, les facteurs de prédisposition héréditaires peuvent aussi majorer les autres causes liées aux modes de vie, aux comportements et à l'environnement.

** Alimentation, infections

Figure n° 13

- L'âge -

L'évolution n'est pas la même selon le sexe :

a.- Dans le sexe masculin

Les taux de mortalité par cancers pulmonaire, de la vessie, de la prostate et colorectal grimpent en flèche après 65 ans tandis que le cancer de l'estomac, première cause de mortalité avant 70 ans, voit son taux chuter par la suite. Au-delà de 70 ans, c'est le cancer du poumon qui tue le plus :

Mortalité chez les hommes en fonction de l'âge (10)

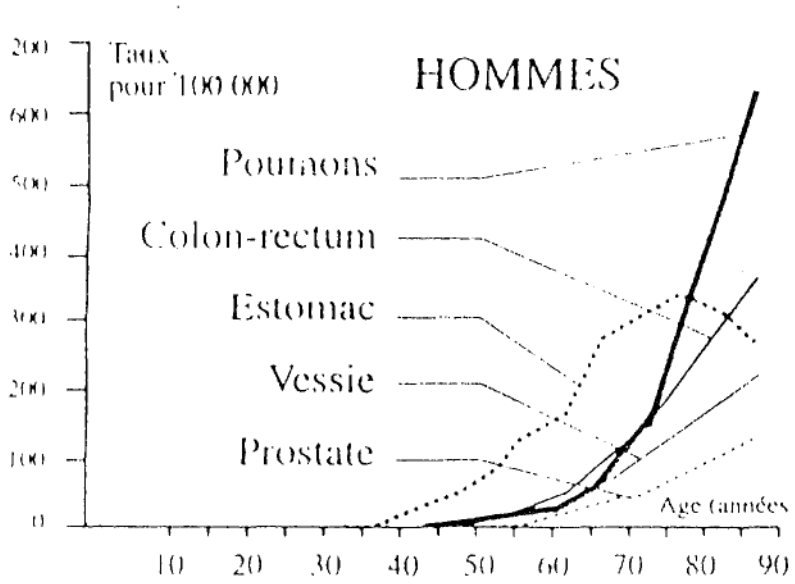


Figure n° 14

b.- Dans le sexe féminin

Les taux de mortalité augmentent à partir de 70 ans, avec en tête le cancer colorectal, suivi du cancer du sein. Avant 70ans, ce sont les tumeurs mammaires qui font le plus de victimes.

Mortalité chez les femmes en fonction de l'âge (10)

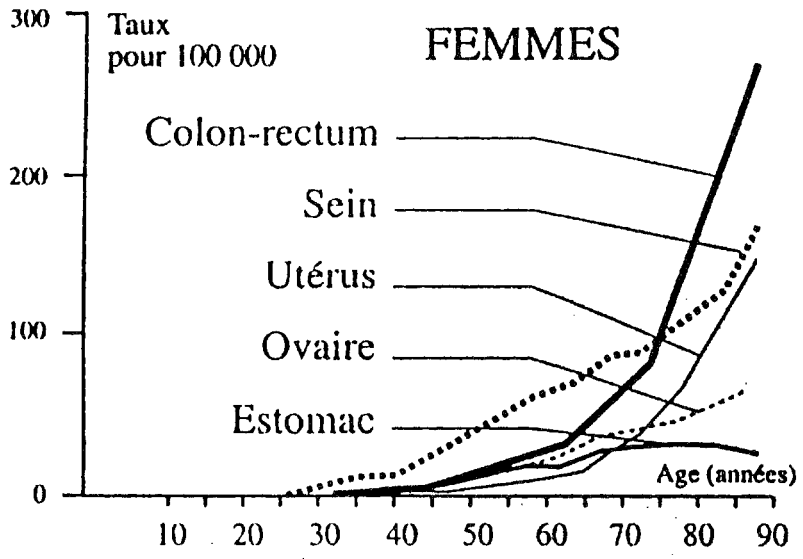


Figure n° 15

Dans la majorité des cas, les cancers surviennent de façon **apparemment** spontanée : aucun agent étiologique ne peut être mis en évidence. Un grand nombre de facteurs de risque sont cependant connus, parfois très importants et responsables de la plupart des cancers de localisation donnée. Leur connaissance est fondamentale car elle permet à court terme la **prévention** et le **dépistage** d'une population à haut risque, et à long terme une diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer (12).

2.- ELEMENTS DE CANCEROGENESE

Une tumeur (néoplasie ou néoplasme) est **une prolifération exagérée des éléments cellulaires** d'un tissu organisé, ayant tendance à persister ou à s'accroître. Elle résulte de la **perte du contrôle de la croissance et de la réplication cellulaires**, ayant pour conséquence **une multiplication autonome, continue, anarchique** des cellules et donc l'envahissement et l'altération des fonctions du tissu où elle a pris naissance. Une tumeur maligne, ou cancer est, de plus, capable **d'envahir les tissus voisins** et présente les propriétés de se métastaser (12).

Une relation étroite a pu être établie entre **la production de facteurs de croissance et la progression tumorale**. La production et le contrôle de ces facteurs étant assurés au sein de la cellule par les **oncogènes** ou gènes de la transformation cancéreuse. Les cellules normales contiennent des séquences d'ADN très proches de celles des oncogènes viraux, qui sont des fragments d'ADN viral responsables de la cancérogénèse : on les appelle **protooncogènes**, inactifs dans les cellules normales. Aussi, tout dommage à leur niveau transmis d'une génération de cellules somatiques à une autre génération de cellules, est à l'origine du cancer (13).

2.1.- Cancérogénèse

Le processus de cancérogénèse est **un processus multiétape**, la tumeur étant l'aboutissement de toute une série de changements subis par la cellule et pouvant se produire sur un très grand nombre d'années. On admet, en effet, que la plupart des tumeurs malignes sont issues d'une seule cellule transformée.

Le schéma suivant est une représentation simplifiée du processus de cancérogénèse (14)

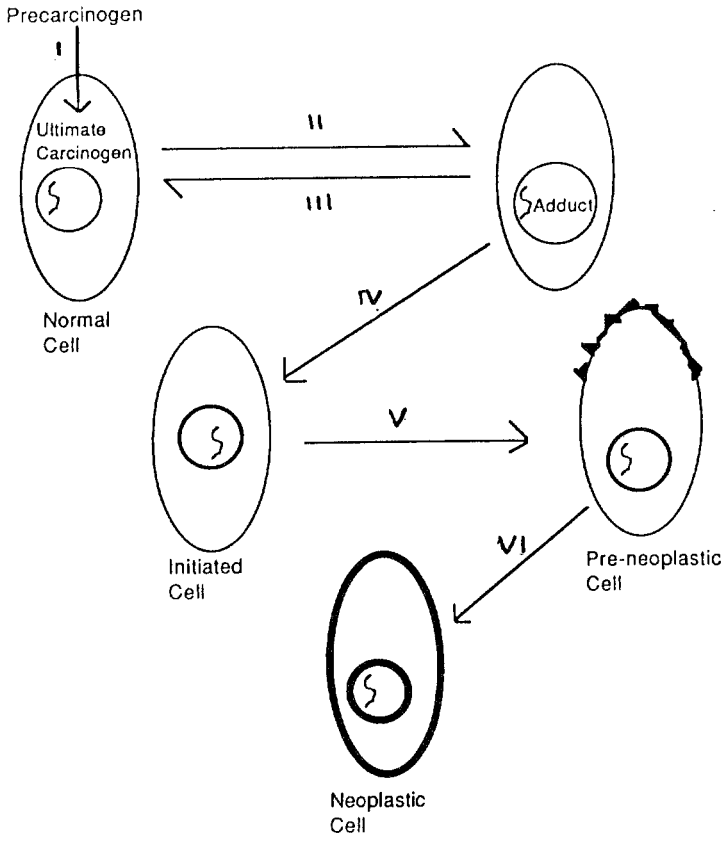


Figure n° 16

La toute première phase de ce processus (I) est la bioactivation des agents cancérogènes en produits réactifs, c'est à dire **cancérogènes ultimes**. Ceux-ci sont à l'origine de dommages importants au sein de la cellule, notamment d'altérations du matériel génétique (II) (relation hautement positive entre les propriétés mutagènes de certains composés et leur capacité procarcinogènes) (14).

Trois cas sont alors envisageables :

1.- soit la cellule répare les dommages induits et retrouve ses propriétés initiales (III)

2.- soit elle meurt

3.- soit ses processus de réparation moléculaire sont détériorés et elle devient alors cellule initiée (IV).

Il s'agit de la phase de réplication de la cancérogénèse, encore appelée **initiation**, rapide et irréversible (14). Elle aboutit à une modification du génome cellulaire, transmissible à la descendance de la cellule transformée (15). Le temps qui s'écoule entre cette phase et la suivante appelée **promotion** (V), peut durer des années. En effet, il s'agit d'une étape beaucoup plus complexe, plus longue au cours de laquelle la cellule initialement transformée se multiplie sous l'influence d'agents promoteurs (16). Au terme de ces deux phases, regroupées sous le nom **d'induction**, la cellule atteinte, qui est l'unité de base de la maladie, a acquis tous les caractères de la malignité. Elle échappe ainsi aux mécanismes de défenses immunitaires de l'organisme hôte, crée sa propre vascularisation (néovascularisation) et se transforme en tumeur vraie (VI).

Cancérogénèse (17)

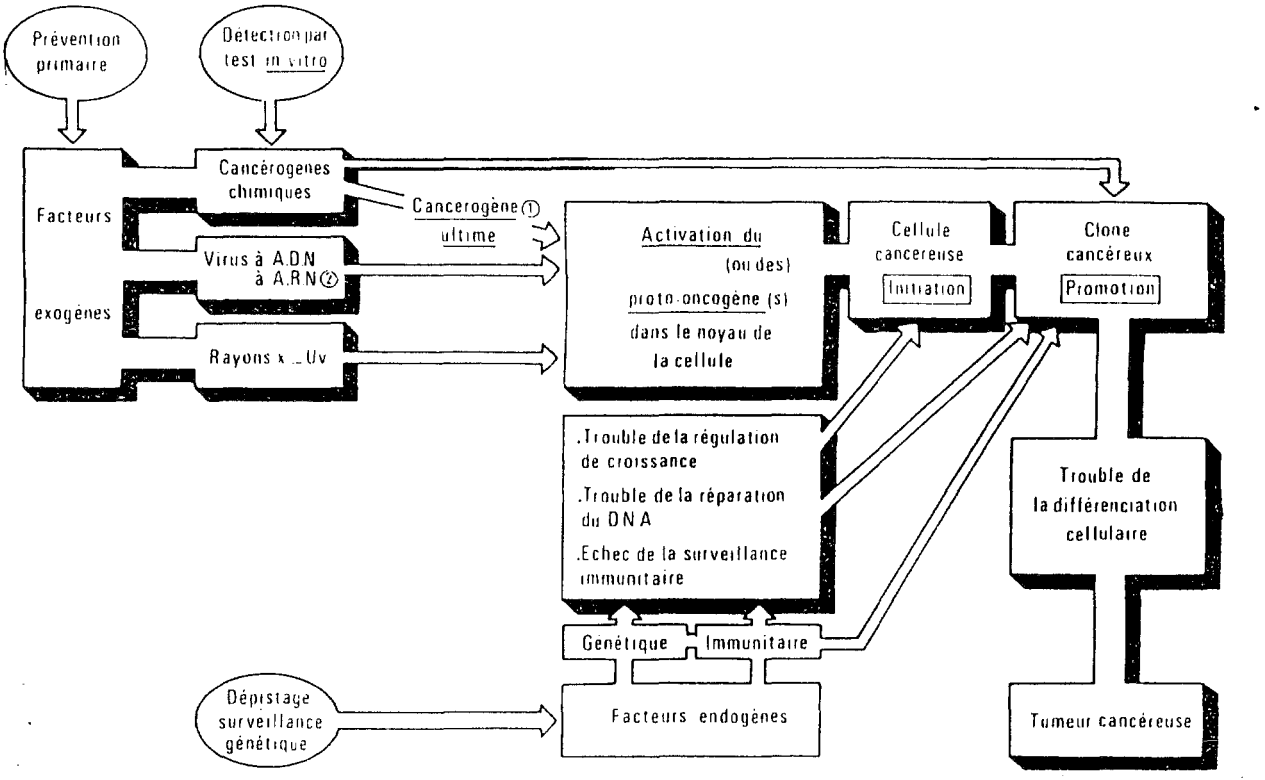


Figure n° 17

Chaque étape correspond à une désorganisation croissante de la cellule accompagnée d'une variété d'altérations (18)

==> *Altérations biochimiques* : modifications par exemple de la teneur en différentes substances comme les glucides (fermentation), les lipides (augmentation), les protides (augmentation de la synthèse cellulaire), l'eau (augmentation), etc...
==> *Altérations morphologiques* : noyau cellulaire de forme irrégulière ou de taille monstrueuse, teneur cytoplasmique en acides nucléïques élevée, mitochondires fragmentées...
==> *Altérations physiologiques* : modification du comportement du tissu atteint.

Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces perturbations : la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un processus **multifactoriel.** Ainsi, bien que certaines personnes aient une prédisposition au cancer, celui-ci ne peut se développer que si d'autres participent à la modification cellulaire.

Deux types principaux de facteurs sont mis en cause :

a.- Facteurs exogènes :

Virus (Eptein Barr, papilloma virus...), substances chimiques cancérogènes (hydrocarbures, amines aromatiques, minéraux...), alimentation, tabac, certains médicaments, les radiations ionisantes, U.V., etc...

b.- Facteurs endogènes :

Hormones, prédisposition familiale, facteurs immunologiques.

Il n'y a pas un facteur de risque unique, **mais une somme de risques faibles.**

2.2.- Evolution tumorale (12)

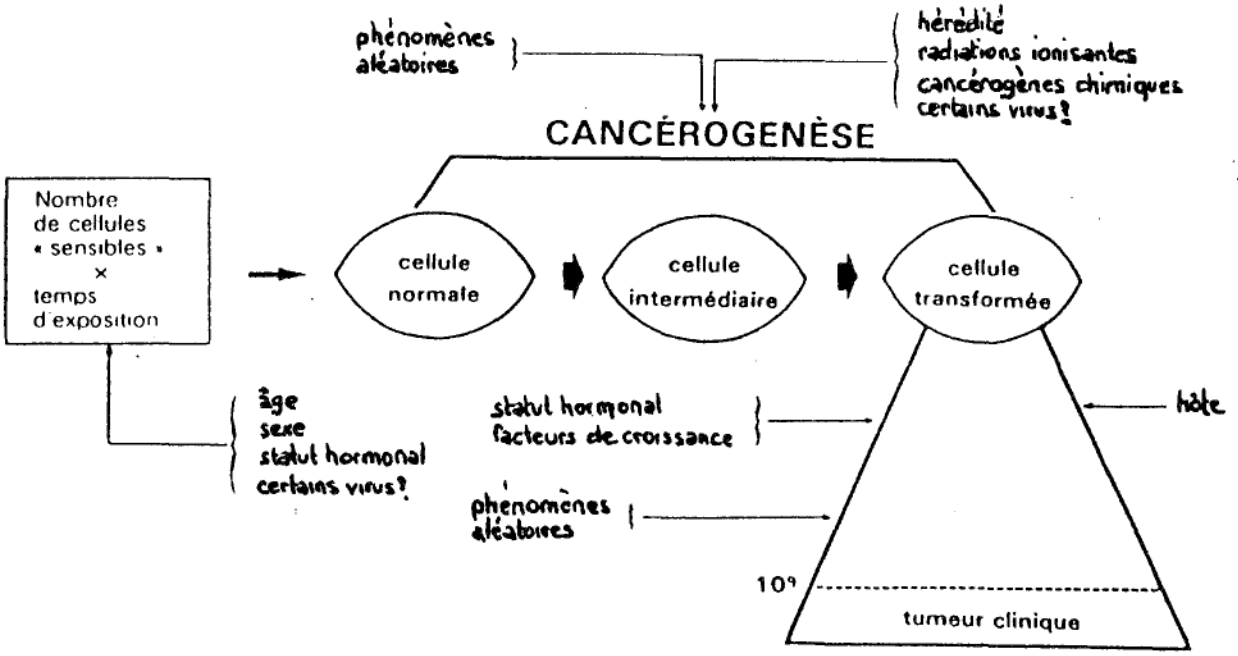


Figure n° 18

Un foyer cancéreux initial se constitue dans un premier temps, au niveau duquel une cellule subit une transformation ou mutation suite à une agression multifactorielle. Elle devient maligne, se comporte de façon anormale, prolifère et donne d'autres cellules malignes comme elle. Hormones, facteurs de croissance et défense de l'organisme hôte peuvent moduler cette croissance tumorale ainsi que sa vitesse d'évolution. Il se forme alors **le cancer primitif** à l'origine de toute la maladie (18).

Certains cancers restent localisés au niveau du tissu où ils ont pris naissance : ils s'étendent sur place, remaniant la structure du tissu originel. On parle de CANCER IN SITU. En cas d'échec thérapeutique, tout cancer localisé peut s'étendre aux tissus voisins

qui se trouvent alors envahis, refoulés et progressivement détruits. On parle de **phase locorégionale (18).**

Enfin, dans un dernier temps, le cancer se propage à tout l'organisme : il s'agit d'une colonisation d'autres territoires par les cellules cancéreuses, en empruntant soit les vaisseaux sanguins soit les vaisseaux lymphatiques soit les conduits naturels. De nouveaux foyers cancéreux se forment appelés **métastases (18)**.

Remarque :

Le cancer n'est pas toujours un état bien défini : il existe des états précancéreux (cicatrices de brûlures...), des cancers à débuts pluricentriques...

2.3.- Perspectives

Le cancer n'est plus mystérieux : on en connaît la plupart des mécanismes intimes, grâce aux progrès immenses de la biologie moléculaire. C'est en effet à l'échelle de l'atome que se passe une partie des phénomènes qui conduisent à la cancérisation (10).

Aussi, bien que de mieux en mieux élucidées, les intrications sont multiples entre le phénomène biologique qu'est le cancer et différents éléments du mode de vie contemporain comme la consommation abusive d'alcool, de tabac, l'usage de produits chimiques dangereux, les effets d'environnement (radiations, etc...), l'alimentation... qui se cumulent pour conduire à la maladie (15). Toute altération profonde de gènes, suites ordonnées de messages moléculaires, est une cause de cancer (10).

Deux tiers des cancers au moins, trouveraient leur origine dans notre style de vie et notre environnement (15) : aux U.S.A., par exemple, on constate une explosion des cancers des poumons,depuis 1930 chez les hommes et depuis 1955 chez les femmes, liés à un accroissement de la consommation de tabac (19) ; chez les Mormons qui s'abstiennent de

toute consommation d'alcool et de tabac, le risque de mortalité par cancer est diminué de 30% et leur espérance de vie allongée de 3 ans par rapport au reste de la population (15) ; enfin toujours aux Etats-Unis, le nombre de cas de cancer du col diminuent alors que ceux du cancer du sein augmentent : on explique ceci entre autre par les progrès de l'hygiène et la diminution du nombre d'enfants (19) ... Les exemples de ce genre sont nombreux et rendent compte du fait qu'il n'y a pas de cause **unique** à l'origine du cancer (10) : pour chaque localisation il existe des facteurs **prédominants** sur le plan étiologique (Exemple : Alcool-oesophage ; tabac-poumons) et des facteurs dont l'effet est **complémentaire** (exemple : Amiante potentialisée par le tabac pour le cancer pulmonaire) (12).

3.- ALIMENTATION ET CANCER

3.1.- Corrélation positive

D'une façon générale, il est reconnu que la majorité des cancers épithéliaux sont le résultat d'intéractions entre les facteurs propres à l'hôte et l'environnement ; seulement un petit pourcentage de ces cancers peuvent être attribués à des facteurs génétiques (20). Parmi les facteurs environnementaux principaux, figurent : **le tabac et l'alimentation**. Ainsi, modifier les habitudes alimentaires et de consommation de tabac permettrait une réduction de 60 à 90%, en moyenne, de l'incidence des cancers humains (20).

On estime actuellement que l'alimentation est responsable de 35% des décès par cancer (INSERM). L'implication des facteurs alimentaires dans la cancérogénèse n'est pas un fait nouveau, mais date d'une quarantaine d'années (20) : on s'est aperçu en effet à cette époque, que l'incidence de certaines tumeurs animales pouvait être influencée par l'alimentation. La plupart des ouvrages de cancérologie considèrent que 30% des cancers auraient leur cause dans des facteurs alimentaires (alcool exclus) (10). Des milliers d'études ont été consacrées au sujet, ce qui prouve que la question est logique et que la réponse pourrait avoir une grande importance : des études cliniques, épidémiologiques et expérimentales chez l'animal ont été réalisées. La plupart ont mis en évidence une forte corrélation entre certains grands types alimentaires et certains cancers, notamment les cancers digestifs et hormono-dépendants, mais la preuve de leur rôle exact est difficile à démontrer.

CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN DIETARY FAT AND AGE-ADJUSTED CANCER MORTALITY IN DIFFERENT COUNTRIES (21).

Site	Correlation coefficient	
	Male	Female
Breast		+0.935
Intestine (except rectum)	+0.928	+0.911
Prostate	+0.892	
Leukemia, aleukemia	+0.857	+0.838
Rectum	+0.834	+0.786
Ovary, fallopian tube, broad ligament		+0.726
Lung, bronchus, trachea	+0.710	+0.252
Pancreas	+0.666	+0.501
Skin	+0.634	+0.550
Bladder, other urinary organs	+0.523	+0.345
Buccal cavity, pharynx	+0.260	−0.245
Larynx	+0.170	−0.276
Esophagus	+0.088	−0.014
Uterus		−0.064
Stomach	+0.010	−0.112
Liver, biliary passages	−0.676	−0.487

Tableau n° XIV

Il est certain que le XXième siècle a connu de profondes modifications dans le domaine alimentaire, notamment dans les pays industrialisés, à l'origine de la disparition de certaines maladies, comme les maladies carentielles, aux dépens d'autres pathologies, dont la fréquence ne cesse de croître, parmi lesquelles figurent les maladies

cardiovasculaires et le cancer (22). Ainsi, en France par exemple, parmi les grands changements, figurent :

- un apport calorique supérieur (22)
- une surconsommation de graisses : 45% de l'apport calorique total, soit trois fois plus qu'il y a un siècle, alors que 30% suffisent (22)
- un effondrement des sucres, notamment les sucres lents (amidon des céréales, des tubercules et légumes secs). Alors qu'ils devraient fournir 55% de l'apport calorique, les glucides n'en représentent que 40% dans l'alimentation des français (22)

Evolution de l'alimentation des français durant un siècle (22) :

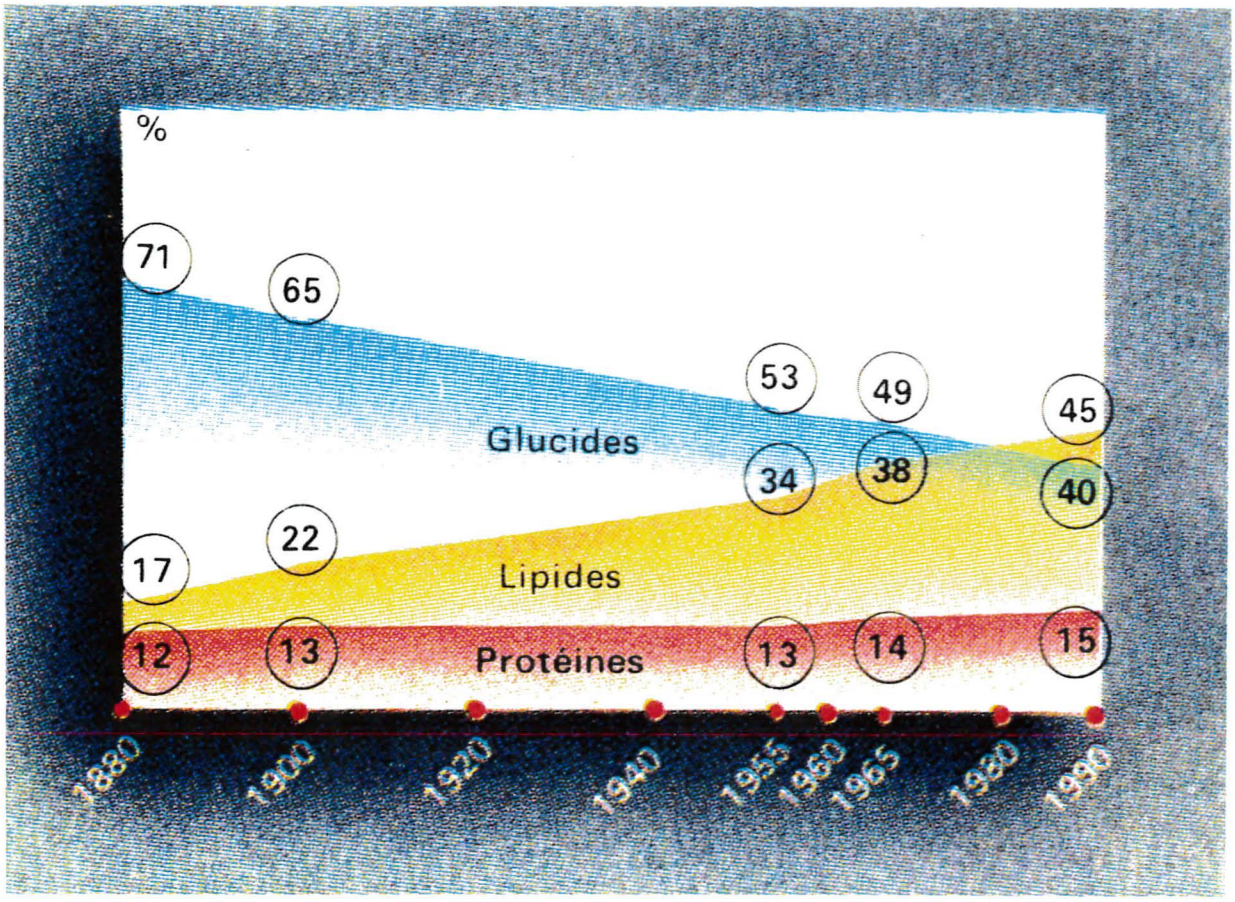


Figure n° 19

Alimentation des français (22) :

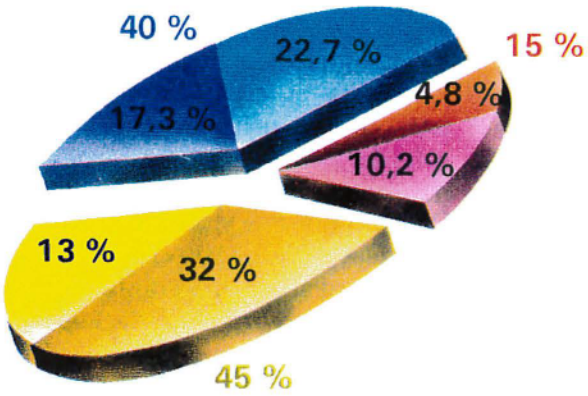


Figure n° 20

Alimentation idéale (22) :

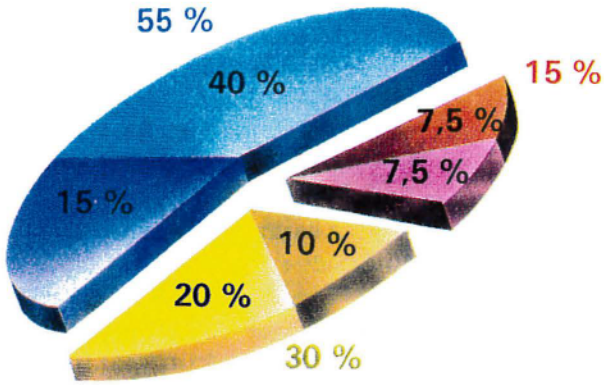




Figure n° 21

Ces schémas sont la preuve d'un déséquilibre dans notre alimentation : nous consommons trop de protéines animales, trop de lipides, notamment de lipides saturés et pas assez de glucides en particulier de glucides complexes. Ce déséquilibre nutritionnel est considéré par de nombreux nutritionnistes, *comme une véritable menace pour la santé des français* (22).

Dans le domaine de la cancérologie, les études de pathologies géographiques livrent des notions intéressantes : lorsqu'on compare des groupes de personnes présentant des taux de cancers différents , notamment les cancers digestifs, il est possible de retrouver les **causes probables** de ces différences **dans le régime alimentaire** (10). C'est ainsi que les graisses animales paraissent être un facteur de risque sérieux ; même remarque pour

certains types de conserves à base de salaisons, de marinades ou de produits fumés. La cuisson des aliments joue aussi un rôle encore insuffisamment documenté, en particulier l'exposition directe à la flamme et à la braise (barbecues), le mode de cuisson le plus recommandé étant la vapeur (10). Inversement, certains aliments, souvent consommés en trop faibles quantités malheureusement, seraient plutôt bénéfiques par leur contribution dans le renforcement des défenses de l'organisme contre le cancer : c'est le cas des vitamines A, E, C, D, des composants naturels des végétaux et des minéraux comme le calcium, le sélénium et les fibres alimentaires (10). Ainsi l'argumentation en faveur du rôle spécifique des constituants de l'alimentation reste assez fragmentaire et confrontée à d'importantes difficultés méthologiques.

L'implication de l'alimentation dans la cancérogénèse semble évidente, aujourd'hui, pour la plupart des scientifiques (22) : elle est même considérée comme **un des facteurs environnementaux majeurs** impliqués dans l'étiologie de la maladie (20). Il ne faut toutefois pas oublier que :

---> la cancérogénèse étant un processus multifactoriel, le seul régime alimentaire est incapable de protéger contre le cancer

---> tous les cancers ne sont pas concernés : seules les tumeurs du tube digestif (colon, pancréas, rectum), du sein, de la prostate mais aussi de l'appareil urogénital, de l'utérus et des reins semblent actuellement les plus influencées (22)

---> parmis les facteurs alimentaires les plus soupçonnés, **les graisses** arrivent en tête (22).

3.2.- Graisses et cancer

Ce sont les graisses qui ont le plus retenu l'attention des scientifiques parmi les facteurs alimentaires unis au risque cancéreux (20). Pour preuve : une augmentation logarithmique des publications sur ce sujet entre 1966 et 1989 (20) :

Graisses alimentaires et cancer (13)

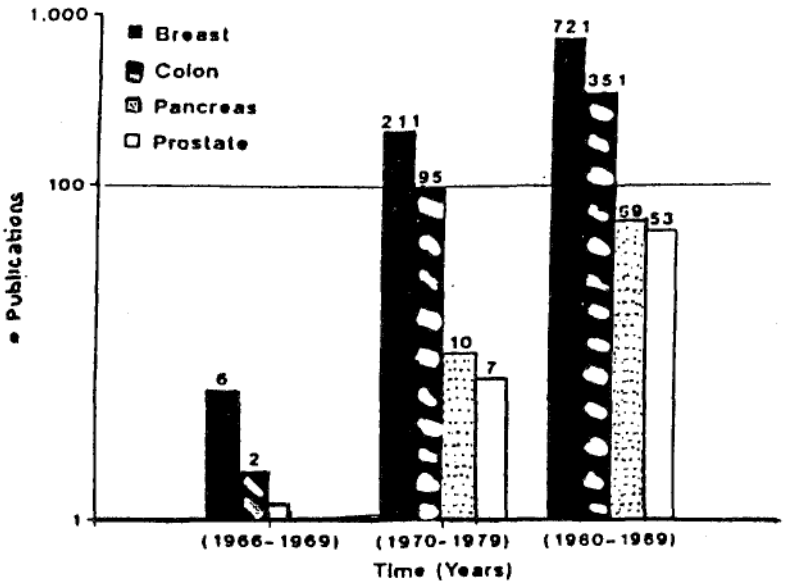


Figure n° 22

Les études épidémiologiques et cliniques d'une part, et les études expérimentales chez les animaux d'autre part, se sont en effet succédées dès la mise en évidence d'une corrélation positive entre la consommation importante de graisses et certains cancers, notamment du sein, du pancréas, du colon et de la prostate. Il est intéressant de noter que ce sont les tumeurs du sein qui ont été les plus étudiées ; inversement celles de la prostate arrivent en dernière position. On attribue ceci à l'âge des patients atteints : plus de 80% des cancers de la prostate diagnostiqués cliniquement le sont, en effet, chez des hommes âgés de plus de 65 ans (20).

Une des raisons fondamentales de l'attention particulière portée à ce lien de cause à effet (graisses et cancer) dans ces quatre types de tumeurs cancéreuses, est l'impact important

qu'ont ces cancers épithéliaux : aux U.S.A., par exemple, considérés ensembles, les cancers du sein, de la prostate, du colon et du pancréas représentent, au début des années 90, 40% des cancers totaux (incidence) et 30% de la mortalité totale (20).

Incidence et mortalité par cancer au niveau de 4 sites :

Estimations (USA 1991) (20)

	Incidence	Mortality
Breast	175,000	44,500
Colon	112,000	53,000
Pancreas	28,200	25,200
Prostate	122,000	32.000
Total	437,200	154,700
Total: all sites	1,100,000	541,000

Tableau n° XV

3.2.1.- Quantité de graisses consommées et cancer

Dès les années 50, l'attention est focalisée principalement sur l'influence de la quantité de graisses consommées sur la santé et la maladie (23).

3.2.1.1.- Chez l'animal

Les expériences effectuées chez les animaux montrent que rats et souris alimentés par un régime riche en graisses, développent plus facilement des tumeurs mammaires que ceux soumis à un régime hypolipidique (21) ; même constat en ce qui concerne les tumeurs du colon chez les rats (21) et les tumeurs pancréatiques chez rats et hamsters (21).

Récemment des observations similaires ont été faites en ce qui concerne les tumeurs cutanées chez les rongeurs (24).

3.2.1.2.- Chez l'homme

Les résultats sont moins concluants (25).

Parmi toutes les études entreprises, études de corrélation entre pays et à l'intérieur même de chaque pays, études de populations migrantes, études cas/contrôle, études de cohortes, ..., seules les trois premières aboutissent à des données exploitables (25).

===> *Etudes de corrélation entre pays*

Elles consistent à comparer l'incidence et/ou la mortalité cancéreuse entre différents pays avec leur consommation respective lipidique (25).

Remarque :

Les données conçernant l'incidence sont fournies par les registres du cancer.

Les données conçernant la mortalité sont fournies par l'OMS.

Ainsi, dès 1968, Carroll KK et coll. (26), suite à une étude regroupant différents pays, établissent un lien **entre mortalité par cancer mammaire et consommation excessive de graisses** (26) ; des observations analogues sont faites à la même époque par Léa , qui

généralise cette corrélation à d'autres sites cancéreux : **les cancers digestifs**, notamment, et les **cancers hormono-dépendants** (26). Les études de ce type se sont alors succédées, et ont toutes abouti à la même conclusion . Récemment (1991), Carroll et coll. ont publié les schémas suivants, parfaites illustrations du phénomène (25).

Positive correlation between % of dietary calories as fat and age adjusted mortality from breast cancer (Carroll, 1991) (25)

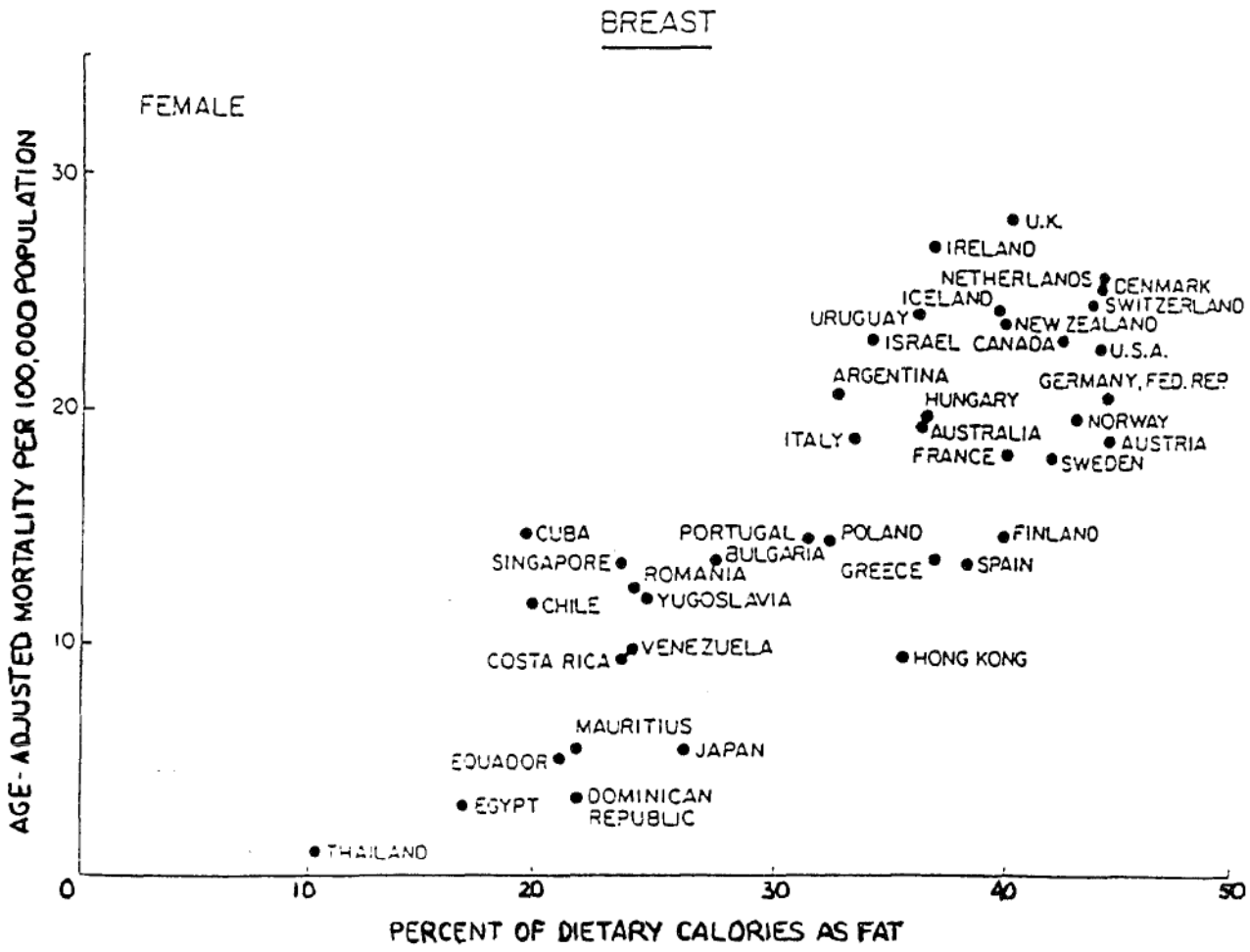


Figure n° 23

Les pays gros consommateurs de graisses comme le Canada, les USA, l'Irlande, le Danemark.... ont un taux de mortalité par cancer mammaire élevé (Exemple : Irlande en 1991 : taux de mortalité d'environ 27 pour 100 000 femmes), alors que ceux où la consommation de corps gras est plus faible ont un taux nettement inférieur (Exemple : Thaïlande environ 3 pour 100 000 femmes).

Positive correlation between % of dietary calories as fat and age-adjusted mortality from colon cancer (Carroll, 1991) (25)

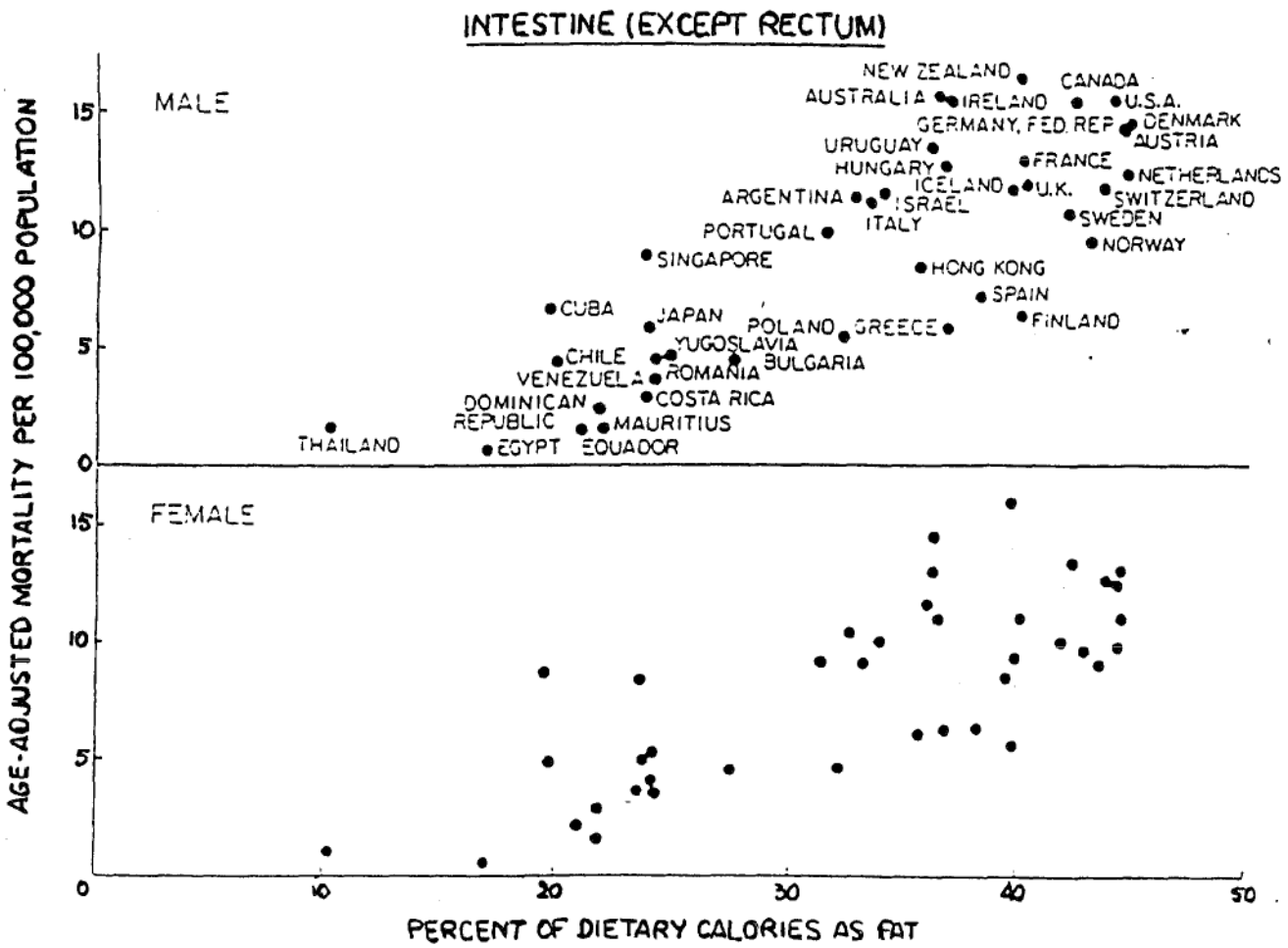


Figure n° 24

Le taux de mortalité par cancer de l'intestin croît avec la consommation de graisses : Canada, USA, Danemark, etc... ont un taux relativement élevé par rapport à la Thaïlande :

- Hommes :
  - . Canada : taux de mortalité d'environ 15 pour 100 000
  - . Thaïlande : taux de mortalité d'environ 2,5 pour 100 000
- Femmes :
  - . Canada : taux de mortalité d'environ 13,5 pour 100 000
  - . Thaïlande : taux de mortalité d'environ 2 pour 100 000

Des résultats analogues ont été publiés, une dizaine d'années auparavant, concernant le cancer de la prostate (21) .

Correlation between par capital availobility of dietary Fat and mortality from cancers of the prostate in different countries (21)

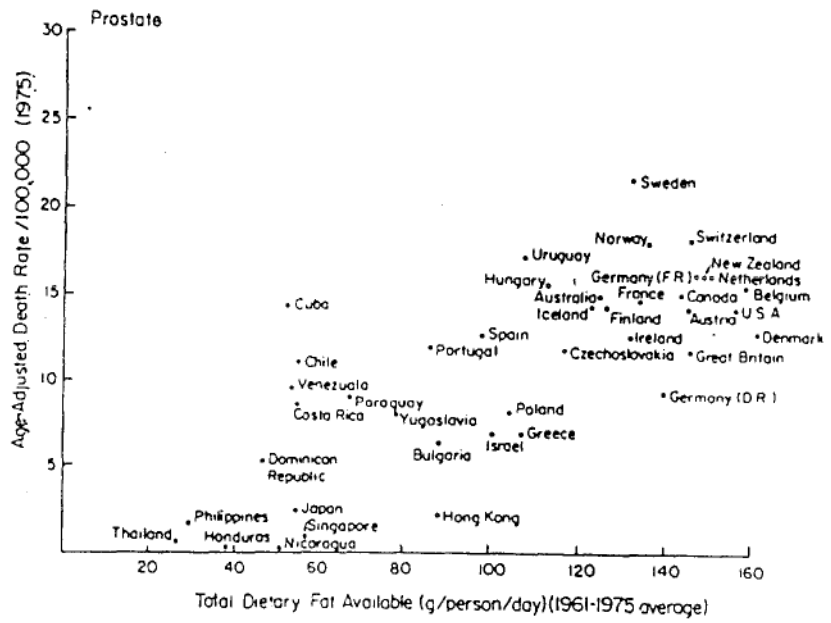


Figure n° 25

Aux vues de ces études, l'influence des corps gras consommés sur la cancérogénèse semble significative. Mais, comme le souligne le tableau n° XIVchapitre 3 paragraphe 1 (page 50), l'importance de leurs effets varie selon la localisation de la tumeur : **les cancers du sein**, de la prostate et de l'intestin sont les plus exposés.

===> *Etudes de corrélation au sein même d'un pays*

Ainsi, au Japon, par exemple, une augmentation graduelle des cancers du colon, du sein, de la prostate, en particulier dans les populations les plus opulentes, plus urbaines, a été enregistrée pendant une période où la consommation de graisses dans le régime japonais est passée de 10-15% à 22-23% des calories totales (27). Même constat chez les femmes Esquimaux du Groënland, autrefois remarquées par leur très basse incidence du cancer mammaire : depuis la période de modernisation le nombre de nouveaux cas par an ne cesse de croître. L'occidentalisation de leur régime alimentaire est considérée comme principale responsable de ce changement (27). Autre constat : l'incidence du cancer est beaucoup plus basse chez les Adventistes, célèbre secte américaine ("Conférence générale des Adventistes du 7ème jour") par rapport aux autres américains (Phillips en 1980).

La relation entre graisses alimentaires consommées et cancérogénèse est moins flagrante que dans les études précédentes (25) : les différences de consommation entre différentes ethnies à l'intérieur d'un même pays sont, en effet, faibles. Mais elle est une preuve supplémentaire de cette corrélation (25).

===> *Etudes de populations migrantes*

Ces études sont la preuve que les différences géographiques concernant incidence et mortalité par cancer, observées dans les études regroupant différents pays, sont plus liées aux facteurs **environnementaux que génétiques** (25).

Facteurs génétiques et environnementaux et cancérogénèse (25)

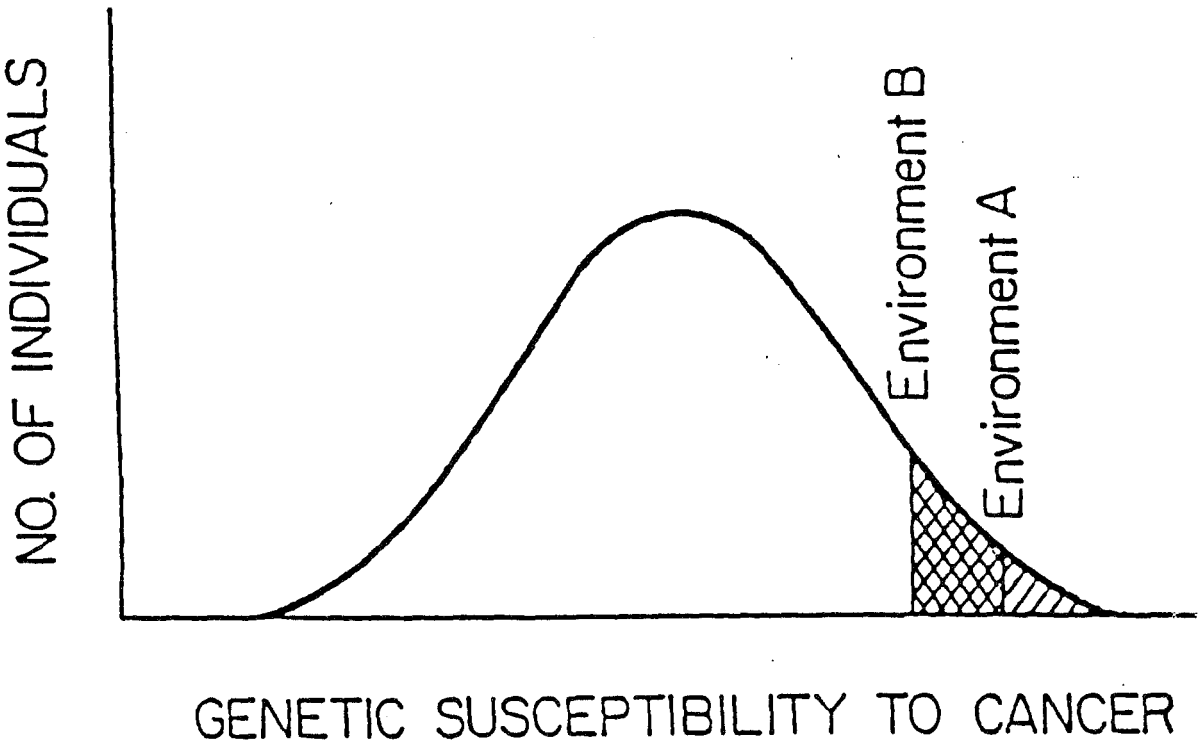


Figure n° 26

Ce diagramme illustre la relation possible entre facteurs génétiques et environnementaux et la cancérogénèse. Par comparaison des données de deux pays différents, on s'aperçoit en effet que sur le plan génétique le risque de développer un cancer est identique d'un pays à l'autre. Par contre, ce risque n'est pas le même selon les conditions

environnementales propres à chaque pays : certaines personnes sont plus susceptibles de développer un cancer dans l'environnement B que dans l'environnement A, par exemple, et inversement (25).

Le but de ces études, consiste à évaluer l'incidence des tumeurs cancéreuses de populations qui ont quitté leur pays d'origine, et par la même modifier leur mode de vie, notamment leurs habitudes alimentaires (25). Elles conçernent souvent les populations nippones et Esquimaux. Par exemple, en 1981, une étude portant sur les populations japonaises ayant migré à Hawaï montre une augmentation importante de l'incidence des cancers du sein, de la prostate et du colon comparée à celle des japonais restés dans leur pays natif. Ces résultats sont expliqués en partie par une augmentation de la consommation totale de graisses (27). Une étude analogue, plus récente (1990) a montré que des japonais ayant migré en Amérique du Nord ont vu leur taux de cancer du gros intestin croître, égalant même celui de leur pays d'accueil, au bout de deux générations ; les mêmes résultats ont été obtenus avec les populations américaines d'origine européennes (22).

D'une façon générale, ces études ont abouti au fait que le risque de développer certains cancers, notamment ceux dont la cancérogénèse est influencée par l'alimentation, varie d'un pays à l'autre, les habitudes alimentaires n'étant pas les mêmes (25). Progressivement, incidence et mortalité égalent celles du pays d'accueil (24). A noter, que selon **la localisation de la tumeur,** les changements n'ont pas la même importance : par exemple, dans le cas du cancer du colon, ils se produisent beaucoup plus rapidement que dans celui du cancer du sein (25). Il faut attendre parfois une ou deux générations avant qu'ils n'apparaissent.

Les études les plus récentes (années 1990), n'ont pas apporté de plus amples informations concernant l'influence de la quantité de graisses consommées sur la cancérogénèse (25). Les données provenant d'expérimentations animales et de comparaison entre différents pays impliquent largement les graisses alimentaires dans les différences géographiques conçernant incidence et mortalité par cancer du sein et du colon notamment ; celles provenant d'études de cohorte ou cas/contrôle sont plus sceptiques à ce sujet (25).

3.2.2.- Qualité des graisses consommées et cancer

Dans les années 60, 70 avec la découverte des eicosanoïdes on s'est aperçu que **l'aspect qualitatif** du régime lipidique était important dans le lien établi entre graisses et cancérogénèse (21). En effet, selon **le type de graisses** consommées saturées, monoinsaturées ou polyinsaturées, les conséquences métaboliques notamment, ne sont pas les mêmes (23). Parmi les deux plus importantes, figurent :

- des modifications de la composition en acides gras des phospholipides membranaires cellulaires et de tout le corps (23), auxquelles font suite des perturbations de la fluidité, de la perméabilité et de l'intéraction cellulaires (21)

- des modifications de la quantité et du type d'eicosanoïdes produits modifiant ainsi leur profil d'impact au niveau de l'hémostase, de l'inflammation et de l'immunité entre autres (23).

Exemple n°1 : Eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (23)

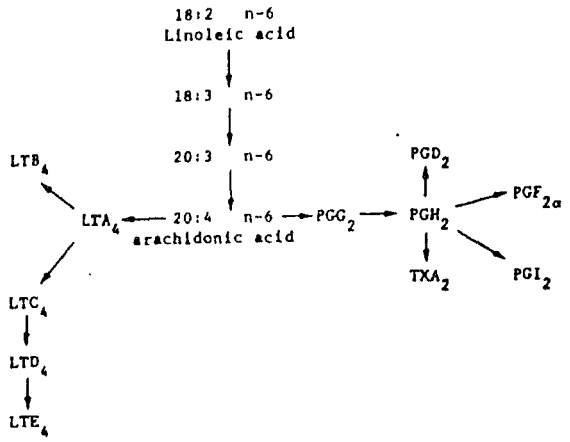


Figure n° 27

Exemple n°2 : Eicosanoïdes dérivés de l'acide eicosapentaènoïque (23)

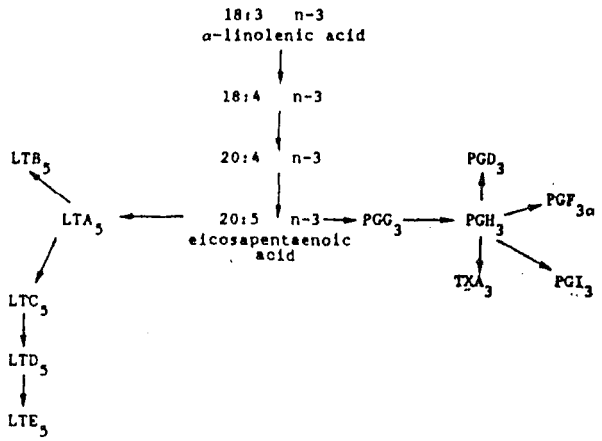


Figure n° 28

Concrètement on s'est aperçu que la fréquence des cancers du sein et du colon, par exemple, est incontestablement plus élevée aux USA, Canada, en Australie et dans les pays Scandinaves qu'au Japon et dans la majorité des pays faiblement industrialisés (22). Une des explications avancées est la suivante : l'alimentation traditionnelle japonaise inclut une grande quantité de poissons et de végétaux marins riches en acides gras de la série ω3 à longue chaîne, alors qu'américains et canadiens par exemple, consomment davantage de graisses saturées et huiles végétales, riches en acide gras de la série ω6 (27). Des observations analogues ont été faites conçernant les Esquimaux du Groënland : l'occidentalisation de leur mode de vie a abouti à une augmentation de la consommation de produits importés, riches en graisses saturées et acides gras de la série ω6, parallèle à une augmentation de l'incidence du cancer mammaire chez les femmes (27).

Enfin, conçernant les japonais installés en Amérique du Nord : dès la deuxième génération ils sont frappés par le cancer du rectum ou du colon au même titre que les populations américaines d'origine européenne, soit une fréquence six fois plus élevée que celle observée au sein de l'Archipel (22). A l'inverse, le taux de cancers ne diminue nullement chez les américains ayant émigré au Japon, car ils n'adoptent généralement pas la cuisine nippone et persistent dans leurs habitudes alimentaires (22).

Actuellement, l'alimentation américaine est pleinement reconnue comme jouant un rôle fondamental dans les deux principales causes de mortalité aux USA : maladies cardiaques et cancer. Dans les deux cas, **type** de graisses consommées et **quantité** sont accusés dans l'étiologie de ces deux pathologies (28). Il semble donc que ces deux paramètres soient **indissociables** (27).

Les expérimentations animales, confirment ces résultats :

Exemples :

* *Cancérogénèse mammaire* :

L'incidence des tumeurs du sein croît avec l'augmentation des proportions d'acide linoléïque allant jusqu'à 4% des calories totales, chez des rats porteurs de tumeurs induites par le diméthylbenzène (a) anthracène (DMBA, agent cancérogène). Au-delà de 4% et jusqu'à 12% des calories totales, l'augmentation de la teneur en acide linoléique n'a aucune conséquence significative (27).

De nombreuses études ont comparé l'effet des acides gras de la série ω3 et de l'acide linoléïque, chez des modèles animaux porteurs de tumeurs induites (DMBA par exemple) : dans tous les cas, des effets inhibiteurs sont observés lorsque la teneur en huile de "menhaden", source d'acides gras de la série ω3, est supérieure à 20% des calories totales dans l'alimentation, ou lorsque la teneur en acide linoléique est très faible (27).

* *Cancer de la prostate :*

Comparaison de l'effet du mélange huile de poisson (20,5%) - huile de maïs (3%) par rapport à celui de l'huile de maïs seule (23,5%) chez des souris porteuses de tumeurs prostatiques induites (27).

Croissance de tumeurs prostatiques humaines (DU 145) chez des souris (27)

Tumor Weight, Volume, and PGE_2

	Tumor Wt (g)	Tumor Vol (cm^3)	Tumor PGE_2 (ng/g tissue)
23.52% corn oil	1.8±0.7	1.4±0.5	104.1±20.0
20.52% fish oil + 3% corn oil	0.4±0.1 (p=0.045)	0.3±0.1 (p=0.039)	45.4± 2.2 (p=0.027)

Tableau n° XVI

La croissance des tumeurs chez les souris dont l'alimentation contient le mélange huile de poisson - huile de maïs est inférieure, la production tumorale de PGE2 est moindre ; les tumeurs sont plus différenciées (27).

* *Cancer du colon :*

Il semble, dans ce cas, que l'effet de la quantité prime sur la qualité des graisses consommées (26). Toutefois, comme dans le cas des tumeurs mammaires, un taux élevé d'huiles de poisson aurait des effets inhibiteurs chez des animaux porteurs de tumeurs induites (26).

* *Cancer du pancréas :*

Chez des rats porteurs de tumeurs pancréatiques induites par l'azasérine (agent cancérogène), les besoins en acides gras polyinsaturés de la série ω6 sont supérieurs à ceux nécessaires dans le cas du cancer du sein pour obtenir un effet maximum sur la cancérogénèse (26). Même constat conçernant les besoins en huiles de poisson pour obtenir , dans ce cas, un effet inhibiteur (26).

La preuve d'un lien entre graisses alimentaires et cancérogénèse n'est plus à démontrer. Aussi, il semble que soit sur **le plan qualitatif,** soit sur **le plan quantitatif**, il s'agisse d'un processus relativement complexe dont le mécanisme est difficile à élucider.

CHAPITRE III : GRAISSES ET CANCER : HYPOTHESES DE MECANISMES D'ACTION

1.- HYPOTHESES GENERALES

Au niveau expérimental, leurs effets s'observent soit au sein de tumeurs **spontanées,** soit au sein de tumeurs **induites** ; qu'elles aient été consommées en grande quantité pendant **toute la vie** de l'animal, ou **seulement avant ou après** son exposition à d'autres agents cancérogènes (14). Ceci suggère donc **plusieurs mécanismes d'action**.

1.1.- Chez l'animal

Les premières expériences sur les modèles animaux porteurs de tumeurs induites, soit du sein, soit du colon, soit du pancréas, ont suggéré que les graisses, quelles qu'elles soient, jouent le rôle d'**agents promoteurs** (29).

A.E. Rogers et coll., ont, en 1985 nuancé cette affirmation (27) : en observant l'influence des graisses saturées chez des rats porteurs de tumeurs mammaires induites (DMBA), soumis à un régime riche en lard seulement avant, ou avant et après leur exposition à l'agent inducteur, ils ont conclu que les graisses **saturées** agissent essentiellement **au premier stade** de la cancérogénèse, c'est à dire **l'initiation** (27).

Résultats confirmés par de nombreux autres chercheurs (27).

En revanche, les graisses polyinsaturées de la série ω6 semblent bien être de véritables agents **promoteurs**, conçernant toujours la cancérogénèse mammaire (27, 29) : l'augmentation de la teneur en acide linoléïque dans le régime alimentaire des rats porteurs de tumeurs mammaires, jusqu'à 4% des calories totales, entraîne, en effet, une augmentation linéaire de la cancérogénèse (29).

Toutefois, de récentes investigations ont démontré que ce phénomène n'est en fait pas aussi simple : il semble, en effet, varier selon la **localisation** de la tumeur (29). Par exemple :

- *Concernant les tumeurs du colon :* Newberne et Nauss (1986) (29) affirment que c'est la quantité de graisses consommées qui est importante et non le type ; auparavant Sakaguchi et coll. (1984) ont indiqué que l'influence de l'acide linoléïque en ce site est supérieure à celle de l'acide stéarique (29).

- *Conçernant les tumeurs du pancréas* :

Comparaison de deux modèles animaux (29) :

--> Rats porteurs de carcinomes induits par l'azasérine

--> Hamsters porteurs de carcinomes induits par la N-nitroso-bis (2 oxopropyl) amine.

Dans le premier modèle, aucune influence de l'huile d'arachide hydrogénée testée n'est observée, alors que l'huile de maïs accélère le processus cancéreux. Chez les hamsters, huile de maïs et suif de boeuf accélèrent aussi le processus : l'adénome est à un stade beaucoup plus avancé chez les animaux dont l'alimentation est riche en suif de boeuf (29).

Les graisses saturées semblent donc avoir un impact important dans ce type de tumeurs.

Le rôle **bénéfique** attribué aux acides gras polyinsaturés de la série ω3 semble lui faire l'unanimité, quelle que soit la localisation de la tumeur. Par exemple :

- en 1986 Gabor et Abraham observent une réduction de la taille de la tumeur mammaire chez des modèles animaux expérimentaux (souris). Ils expliquent ceci par une perte accrue des cellules tumorales; une diminution de la production de prostanoïdes dièneoïques et de thromboxanes est aussi observée au niveau de la tumeur (27).
- en 1988 Reddy et Sugie observent l'effet de différents régimes chez des rats porteurs de tumeurs du colon induites par l'azoxyméthane (29).

Les graisses constituent 23,5% de l'apport calorique total répartis de la façon suivante (29) :

	1	2	3	4
Huile de menhaden	5,9%	11,8%	17,6%	0
Huile de maïs	17,6%	11,7%	5,9%	23,5%
Incidence	48%		37%	81%

Tableau n° XVII

Ces résultats sont la preuve du rôle inhibiteur de l'huile de "menhaden" : une réduction significative de la multiplication tumorale est obtenue uniquement dans le groupe n°3.

En 1988, Minoura et coll. ont mis en évidence une réduction de 50% de l'incidence du cancer du colon et de 75% du nombre de tumeurs par animaux, chez des rats dont le régime contient 4,7% d'acide eicosapentaènoïque (ω3) et 0,3% d'acide linoléïque (ω6) comparés aux mêmes modèles animaux mais dont le régime alimentaire contient 5% d'acide linoléïque (29).

Enfin, conçernant toujours le cancer du colon, une diminution de la production de PGE2 au sein de la tumeur chez des animaux dont le régime alimentaire contient des proportions élevées d'huile de "menhaden" est souvent observée au cours des études expérimentales (29).

Des observations analogues sont faites conçernant le cancer du pancréas et le cancer de la prostate.

Exemple : Une diminution des lésions prénéoplasiques pancréatiques induites par la L.azasérine est observée, en 1985 par O'Connor et coll. chez des modèles animaux dont le régime alimentaire est riche en huile de "menhaden" (27).

Qualité et **quantité** de graisses consommées sont donc deux paramètres indissociables au niveau expérimental. D'autre part, quelle que soit la localisation de la tumeur, on s'est aperçu que **l'importance des effets** d'un régime riche en graisses est **directement proportionnelle à la durée** de ce régime et **inversement liée** au temps séparant l'exposition de l'animal et la consommation d'un tel régime (14).

Un autre point d'impact des études expérimentales, souvent contreversé, est l'influence des graisses consommées sur la cancérogénèse, par le biais de **leur richesse calorique**. Il est vrai que les lipides représentent une source importante de calories utiles au métabolisme énergétique de tout organisme vivant. Aussi, une consommation importante de calories ou toute modification de leur utilisation (Exemple : Utilisation pour créer des dommages oxydatifs au niveau des constituants cellulaires (14)) chez des animaux dont l'alimentation est riche en graisses pourraient être une explication de l'accélération du processus cancéreux observée (29). Plusieurs données soulignent le rôle fondamental de la **consommation calorique** en tant que **modulateur du cancer** : en particulier, la restriction calorique, important inhibiteur de la cancérogénèse en plusieurs sites (29). Des études récentes (29), comparant deux modèles animaux de tumeurs cutanées, l'un subissant une restriction calorique d'origine glucidique, l'autre d'origine lipidique insistent sur l'importance de la source de calories : en effet, bien que dans les deux cas une inhibition de la cancérogénèse soit observée, elle est plus importante chez les animaux soumis à un régime hypolipidique (29). L'effet des graisses alimentaires sur la cancérogénèse, à l'échelle expérimentale, semble donc être **double** et non lié uniquement à leur haute densité calorique (29).

1.2.-Chez l'homme

Plusieurs hypothèses ont été proposées et testées à l'issue desquelles aucun mécanisme d'action spécifique n'a été établi. Il semble, toutefois, que selon le type de cancer, les modalités diffèrent.

1.2.1.- Cancers hormono-dépendants

Les cibles privilégiées des graisses, dans ce cas précis, seraient :

- *Les hormones circulantes* : altération de la balance endocrinienne, donc de l'environnement hormonal (26)
- *La glande atteinte* : modifications des récepteurs hormonaux glandulaires. Croissance, différenciation et métabolisme de la glande sont aussi altérés (14).

1.2.2.- Cancers autres que les cancers hormono-dépendants

Les effets néfastes d'un régime riche en graisses sont observés à différents niveaux :

- *balance calorique* perturbée : les lipides alimentaires sont riches en calories, importants modulateurs de la cancérogénèse (29) ;
- *Cinétique des agents cancérogènes* modifiée : leur action résulte dans une anomalie du métabolisme de ces agents (14).
- *péroxydation du contenu tissulaire en général* stimulée, occasionnant d'importants dommages cellulaires. La péroxydation des macromolécules (protéïnes, lipides, acides nucléïques) se traduit par une mobilisation des défenses cellulaires antioxydantes et des mécanismes de réparation. D'où un coût énergétique important et des perturbations du flux calcique intracellulaire, amplifiant les dommages cellulaires initiaux. L'ensemble de ces réactions conduit en général à la perte de fonctions, puis à la mort de la cellule. Les lésions cellulaires deviennent irréversibles et s'étendent aux cellules des tissus voisins (30). Les acides gras polyinsaturés sont très sensibles à l'oxydation par les radicaux libres

oxygénés, capables de leur arracher un hydrogène en position allylique ou bis allylique.

Le schéma suivant détaille la suite de réactions engendrées lors d'une telle agression (30).

Péroxydation de l'acide linolénique (30)

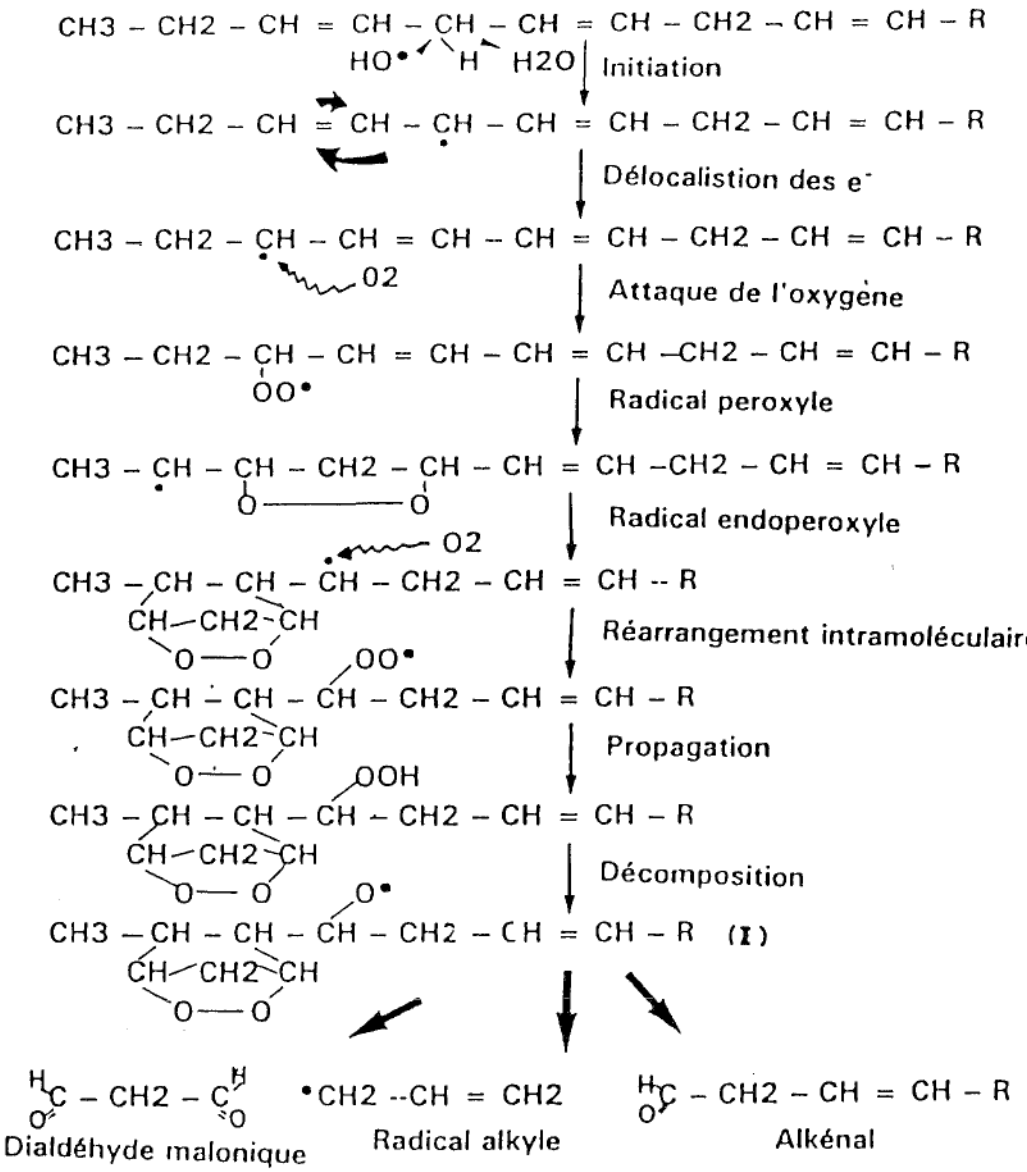


Figure n° 29

Le radical péroxyle formé (I) suit alors diverses voies selon des mécanismes compétitifs. Toutes ces réactions sont capables une fois le phénomène initié de s'autoentretenir ce qui confère une grande susceptibilité des acides gras polyinsaturés à la péroxydation (30).

Lipidopéroxydation et dommages cellulaires (30)

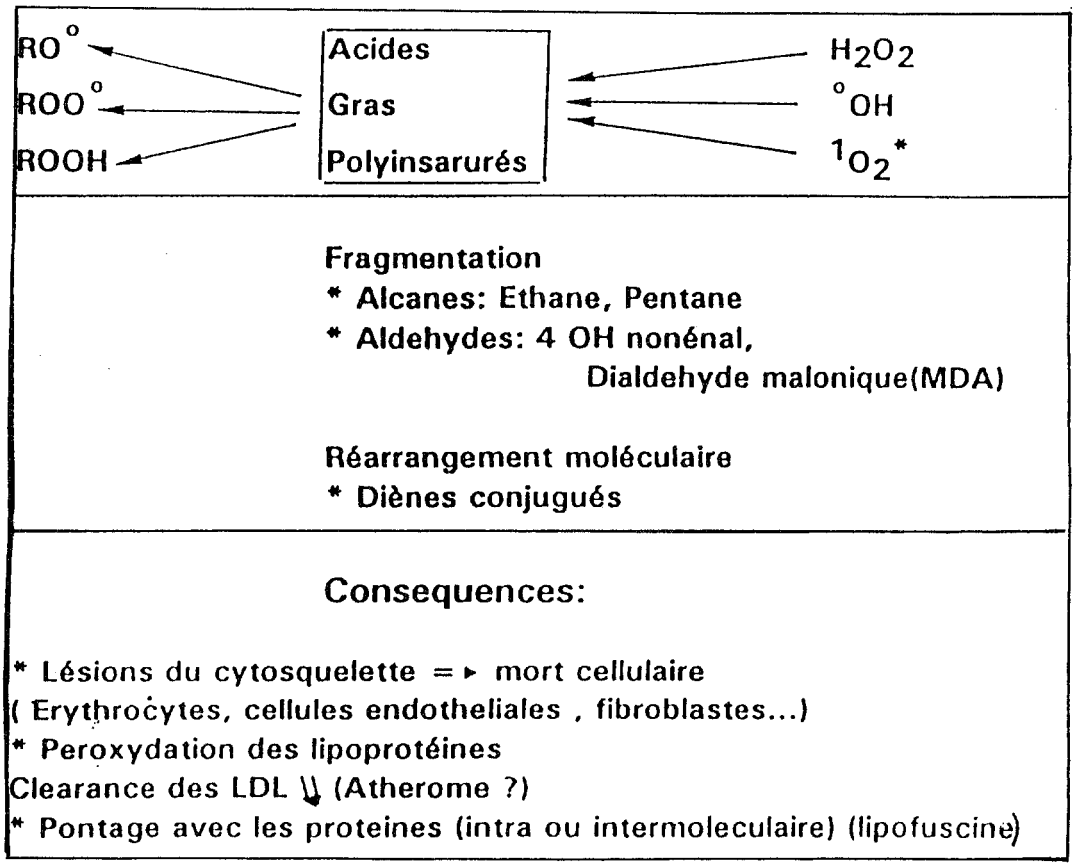


Figure n° 30

- *Réponses immunitaires modulées :* Certaines réponses peuvent être inhibées par l'apport excessif de graisses, favorisant ainsi la tumorigénèse (21). En effet, la membrane cellulaire des lymphocytes riche en cholestérol, phospholipides et glycolipides, joue un rôle fondamental dans la stimulation antigénique, guidé par la composition en acides gras des phospholipides membranaires. Or, celle-ci est le reflet des graisses alimentaires

consommées (31) : une augmentation de la teneur en acides gras insaturés induit une **plus grande fluidité** de la membrane favorisant ainsi la formation de complexes membrane-ligands, une **plus grande perméabilité** et des **modifications** conçernant les **intéractions cellulaires et processus de catalyses** (21). Or, ces différents facteurs conditionnent les réponses immunitaires (21). D'autre part, toute modification de la composition en acides gras des lipides membranaires de ces cellules influence l'accessibilité des substrats aux systèmes enzymatiques cyclooxygénase et lipooxygénase, indispensables à la production d'eicosanoïdes, très impliqués dans l'immunité, notamment les PGE2 et leucotriène B4 (21). Une observation analogue a été faite concernant les macrophages, autres cellules sanguines impliquées dans l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, capables eux aussi de synthétiser des prostaglandines (PGE2), ayant un rôle modulateur au niveau immunitaire : l'incorporation d'acide linolénique (ω3) dans les phospholipides membranaires de ces cellules à la place de l'acide arachidonique entraîne une diminutioin de la production de PGE2 (31).

Récemment, Baron et Reddy (1988), pionniers dans la recherche menée au sujet des graisses alimentaires et de l'immunosurveillance, ont démontré qu'une consommation élevée de graisses a un impact négatif sur les cellules "natural killers", sous population de lymphocytes T qui détruisent les cellules tumorales avant qu'elles ne prolifèrent et ne deviennent malignes : les prostaglandines PGE2 sont accusées d'être des suppresseurs de l'activité de ces cellules (21) ; d'autres médiateurs comme lymphokines, leucotriènes et thromboxanes pourraient être aussi impliqués (21). Il semble toutefois que, in vivo, le **type** de graisses consommées ait peu d'importance dans ce mécanisme et que ce soit plutôt la **quantité** de graisses consommées qui prime (21).

- *Secrétion, balance et distribution des prostaglandines perturbées* : Les cellules tumorales pendant leur prolifération produisent des eicosanoïdes, notamment les prostaglandines PGE2 et PGF2 (32). Or les acides gras sont d'importantes sources métaboliques de ces substances : ils sont considérés comme **modulateurs** de leur synthèse, totalement dépendante de la taille du pool tissulaire d'acides gras (24). Toute **altération ou modification** de leur apport alimentaire a un impact direct sur cette réserve tissulaire dont dépend la biosynthèse cellulaire d'eicosanoïdes : selon la **quantité** et le **type** d'acides gras consommés, **les systèmes enzymatiques activés** (désaturases, élongases, cyclooxygénases et lipoxygénases) diffèrent, ainsi que le **type d'eicosanoïdes** produits (24), perturbant la dissémination tumorale et les réactions immunitaires (24).

- *Composition des membranes cellulaires modifiées* : **fluidité et perméabilité membranaires** sont directement corrélées aux types d'acides gras présents au niveau de leurs phospholipides (21). Or, ces deux propriétés conditionnent les **intéractions cellulaires,** ainsi que **l'accessibilité** des substrats aux différents systèmes enzymatiques intracellulaires impliqués dans la cancérogénèse (21).

- *Réponse aux facteurs de croissance influencée* : dans le cas du cancer de la prostate par exemple : sa stimulation par les acides gras polyinsaturés de la série ω6 est associée à la régulation autocrine par EGF (facteur de croissance épidermique), α (IGF2) (facteur de croissance transformé) et leurs récepteurs cellulaires (13).

- *Activité de la protéine kinase C*, système enzymatique pivot de la régulation cellulaire, perturbée. Cette observation faite au sein de cellules des acini pancréatiques, de cellules épidermiques et de cellules de la muqueuse du colon est basée sur le mécanisme d'action, hypothétique, des esters du phorbol, importants promoteurs tumoraux (33). Leur liaison a cette enzyme induit en effet :

- **sa translocation** du cytosol vers la membrane de la cellule cible ;
- **une augmentation de la phosphorylation de substrats endogènes et exogènes.**

Or, certains lipides, notamment les sphingosines, les lysosphingolipides et certains acides gras (acide arachidonique par exemple), sont d'importants régulateurs de la protéine kinase C. Leur influence sur la cancérogénèse via cette entité enzymatique est une éventualité envisagée, à ce jour encore non clairement élucidée (33).

1.2.3.- Cas particuliers du cancer du colon

L'excès de graisses serait à l'origine d'une secrétion accrue d'acides biliaires et d'une accélération de la conversion par la flore bactérienne des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Ces derniers peuvent se comporter comme de véritables agents promoteurs via la synthèse de polyamines et/ou de systèmes de signaux de transduction membranaire (20).

Remarque :

Kent et coll. (1990), Katz et coll. (1989), Chapkir et coll. (1989) et Hubbard et coll. (1989), ont démontré le rôle possible des graisses alimentaires au niveau du processus métastasique (dissémination de la tumeur primaire sur d'autres sites corporels) (24) : ils ont conclu que les différentes étapes de ce processus complexe, c'est-à-dire implantation, survie et prolifération tumorale, sont aussi influencées par les graisses consommées. **Plusieurs mécanismes** sont certainement impliqués (24) : comme dans le cas des tumeurs primaires, il s'agit d'hypothèses.

Etapes majeures du processus métastasique (24)

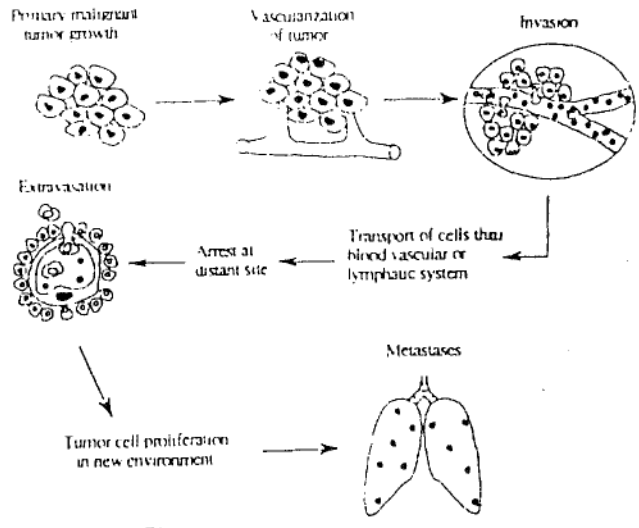


Figure n° 31

Effect of dietary linoleïc acid levels on the metastasis from primary murine mammary tumors (24)

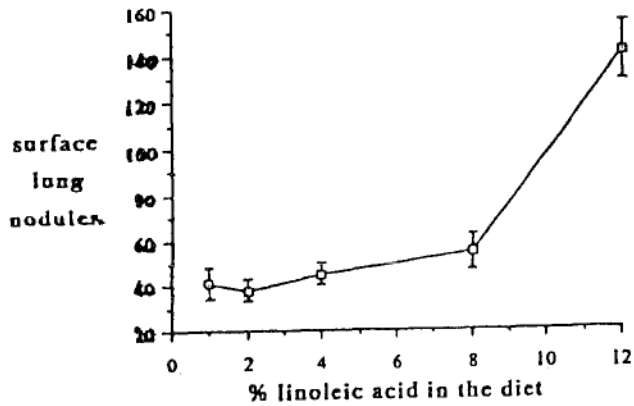


Figure n° 32

Une teneur en acide linoléïque inférieure à 4% dans l'alimentation, réduit le processus métastasique. Au-delà de cette quantité l'effet inverse se produit (24).

Etudes épidémiologiques et expérimentales sont la preuve concrète de l'influence des graisses, aussi bien **quantitativement que qualitativement**, sur la cancérogénèse. Aucun mécanisme d'action précis, spécifique n'a pour l'instant été mis en évidence ce qui prouve la complexité du phénomène. Les **acides gras polyinsaturés**, éléments lipidiques cellulaires fondamentaux, ont un rôle **clé** dans ce processus.

2.- ACIDES GRAS POLYINSATURES ET CANCER : HYPOTHESES D'ACTION

La diététique des acides gras polyinsaturés influence notablement les mécanismes biochimiques et physiologiques de nombreuses maladies : ainsi maladies cardiovasculaires, maladies autoimmunes (psoriasis, dermatites atopiques, syndromes inflammatoires chroniques, diabètes, etc..) et cancer semblent concernés (33). Plusieurs études épidémiologiques apparues dans la littérature médicale ces dix dernières années, vantant les taux de mortalité et d'incidence plus faibles de ces pathologies dans les populations traditionnellement consommatrices de produits marins, riches en acides gras polyinsaturés de la série ω3, ont poussé les scientifiques à de plus amples investigations (34). Détail important et prometteur : une augmentation des publications au sujet du cancer est actuellement consatée (34).

Nous avons vu précédemment, schématiquement, que **les acides gras de la série ω6** ont tendance à **favoriser,** accélérer le processus de cancérogénèse alors qu'au contraire, ceux de la série ω3 tendent à le **freiner** : études épidémiologiques et expérimentales sont à la base de ces affirmations. Aussi, les derniers compte-rendus sur ce sujet sont beaucoup plus nuancés : ils considèrent chaque acide gras comme une **entité particulière** ayant des effets propres sur la cancérogénèse. Ceci nous éloigne du concept précédent trop schématique pour un sujet aussi complexe. D'après les derniers résultats expérimentaux plusieurs mécanismes seraient impliqués : plusieurs hypothèses sont émises.

2.1.- Première hypothèse d'action

C'est en 1984 que Rashida Karmali publie le premier rapport sur les propriétés anticancéreuses des acides gras de la série ω3 (28) : tandis qu'une quantité élevée d'acide linoléique, chef de file des acides gras de la série ω6, accroît le processus néoplasique,

elle constate que l'acide linolénique et l'acide eicosopentaènoïque (ω3) s'opposent au contraire à la promotion tumorale (28). Deux hypothèses sont alors avancées :

- l'activation de voies métaboliques différentes du métabolisme des prostaglandines, aboutissant par le biais des acides gras de la série ω3 à des substances physiologiquement moins actives (28), au sein de la cellule tumorale.

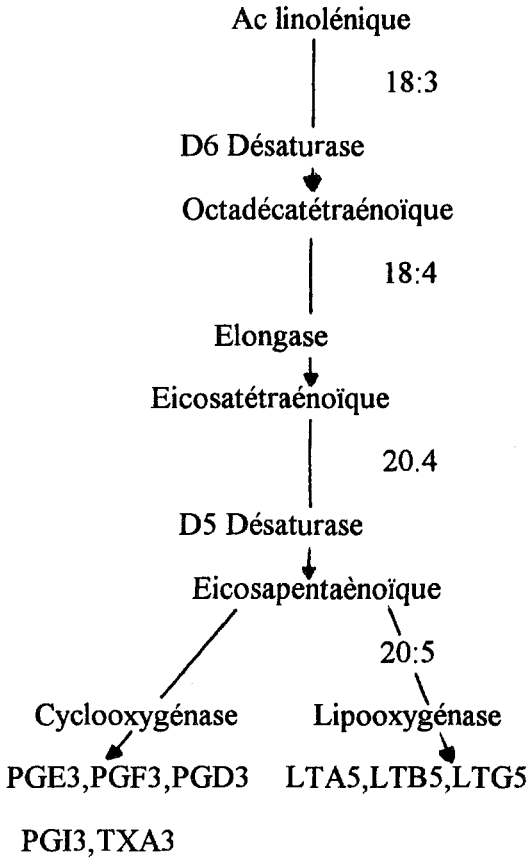


Figure n° 33

- Une pénétration moins rapide des acides gras de la série ω3 dans les phospholipides membranaires des cellules tumorales. *"Tout se passe comme si ces cellules refusent de les incorporer"* précise R. Karmali (28).

Enfin autre constat : les acides gras de la série ω3 incorporés dans les phospholipides membranaires des cellules tumorales modifient leur perméabilité et leur sensibilité aux

drogues anticancéreuses. Tout comme l'étape promotionnelle, le traitement du cancer est donc lui aussi influencé par les graisses alimentaires (28).

Le lien avec **le métabolisme des eicosanoïdes** est le mécanisme d'action le premier avancé et longtemps retenu pour expliquer l'effet bénéfique des acides gras de la série ω3 sur la cancérogénèse.
Il est basé sur :

a.- **Une diminution de la production des PGE2** au sein des tumeurs, dans de nombreux modèles animaux expérimentaux, dont une part importante de l'apport calorique est fournie par des huiles de poisson (27). Elle engendre une diminution du rendement tumoral et de l'effet néfaste des PGE2 sur les défenses immunitaires de l'organisme hôte (27).
Exemple : Tumeur mammaire induite chez des rats (27)
--> Composition du régime alimentaire :

. 23,5% de caséïne
. 32,9% de graisse d'amidon
. 8,3% de dextrose
. 0,35% de DL méthionine
. 0,24% de bitartrate de choline
. 5,9% de "Alphacel"
. 4,11% de minéraux
. 1,18% de vitamines
. 23.52 % de graisses - huiles de maïs
- huiles de poisson

Régime I : 23,5% d'huile de maïs
Régime II : 20,5% d'huile de poisson + 3% d'huile de maïs.

--> Résultats :

Régimes	Incidence tumorale (%)	PGE2 tissulaires (mg/g)
I	80.6	531.9 +/- 85.5
II	67.9	87.0 +/- 7.5

Tableau n° XVIII

Les systèmes enzymatiques cyclooxygénases activés à l'intérieur de la cellule tumorale diffèrent selon la nature du substrat majoritaire, ce qui explique les différences de résultats.

b.- **Une inhibition de la production des eicosanoïdes** à partir de l'acide linoléïque (35). Acide linolénique et EPA semblent déplacer l'acide linoléïque et l'acide arachidonique des phospholipides membranaires dans les tissus néoplasiques (27 ; 35). Le métabolisme habituellement exagéré de l'acide arachidonique dans les cellules tumorales est ainsi limité (35).

Cette conclusion découle de l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines qui réduisent les effets promoteurs des acides gras de la série ω6.

Exemple : Etude des effets du piroxicam (Feldène$^{(R)}$), inhibiteur de la prostaglandine synthétase, chez des cancéreux (32).

---> Dose : 20 mg/jour dans un groupe de 31 malades atteints de métastases d'origine variée :

Résultats :

1 réponse objective complète dans des métastases pulmonaires d'un sarcome des parties molles entretenue 15 mois

4 réponses mesurables mais n'atteignant pas 50% de régression.

---> Dose de 30 à 40 mg/j en fonction du poids à 30 patients supplémentaires

Résultats :

9 réponses objectives > à 50% dont une complète sur des cancers épidermoïdes pulmonaires, des sarcomes, des tumeurs métastasées d'origine digestive et d'origine endométriale

7 réponses mineures dans des adénocarcinomes pulmonaires et d'autres tumeurs digestives et rénales.

c.- **Une modulation de l'activité des cellules "natural killers" (NKC)** par le biais des eicosanoïdes (31).

Il a été récemment prouvé expérimentalement que les acides gras de la série ω6, ont un impact négatif sur ces cellules, favorisant ainsi la prolifération tumorale (31). Cette action serait le fait des eicosanoïdes produits par ces acides gras. Les PGE2 issues de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase, sont actuellement reconnues comme de véritables suppresseurs de l'activité NKC : elles diminuent leur affinité vis à vis de leurs cellules cibles et augmentent le taux d'AMPc. Les acides gras de la série ω3, en diminuant le taux de ces PGE2, potentialiseraient au contraire l'action de ces cellules (31).Une expérience récente effectuée par Meydani et coll. (1988) montre que d'autres médiateurs incluant lymphokines, leucotriènes et thromboxanes seraient impliqués (31). Mesurant les effets d'une supplémentation de souris jeunes et âgées en deux types d'acides gras insaturés, des ω3 (huiles de poisson) et des ω6 (huile de maïs), sur l'activité NKC, ils se sont aperçus que :

1.- Dans les deux groupes (jeunes et âgées) (31):

Augmentation PGE2 --> baisse de l'activité des NKC

2.- Groupes supplémentés en ω3 (31) :

---> baisse de la synthèse de PGE2.

---> pas d'augmentation significative de l'activité des NKC

---> influence d'autres médiateurs en plus des PGE2, dont le métabolisme est influencé par les huiles de poisson.

Les essais cliniques sur ce sujet ont abouti aux mêmes conclusions : l'activité des NKC est affectée par de nombreuses substances dont font partie les acides gras polyinsaturés et leurs eicosanoïdes. Aucun mécanisme préçis n'a pour l'instant été démontré (31).

d.- **Une régulation des processus de prolifération cellulaire** par le biais des eicosanoïdes produits qui modifient les concentrations intracellulaires de Ca^{2+} dans les cellules néoplasiques (36).

2.2.- Deuxième hypothèse d'action

L'hypothèse précédente n'explique pas, dans son intégralité, le rôle des acides gras polyinsaturés dans la cancérogénèse. D'autres mécanismes entrent en jeu. Ainsi, l'influence possible de la **protéïne kinase C,** responsable de la phosphorylation de protéïnes intracellulaires est beaucoup étudiée (36).

Une des caractéristiques importantes des cellules néoplasiques est l'augmentation de l'activité des systèmes enzymatiques phospholipasiques, responsables de la libération des acides gras à partir des phospholipides membranaires.

Spécificité des phospholipases (37)

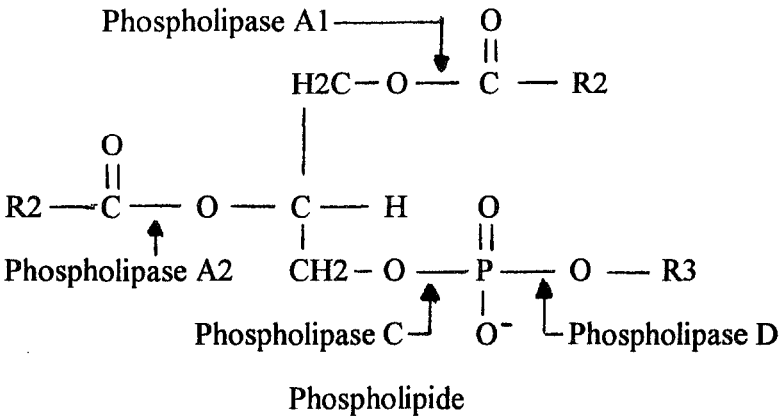


Figure n° 34

Or, diglycérides, inositol 1 4, 5 triphosphate (IP3) et acides gras polyinsaturés dérivés du carbone n°2 des phospholipides, trois métabolites issus de cette dégradation, semblent très impliqués dans la régulation des cycles cellulaires, et par conséquent dans les processus prolifératifs (36). Leurs cibles au sein de la cellule sont :

--> la protéine kinase C

--> Calcium intracellulaire.

Ces deux entités sont d'importants régulateurs de la division cellulaire. Bien que leur mécanisme d'action précis soit encore inconnu, les faits suivants ont été observés :

=> une accélération de la prolifération cellulaire sous l'influence de protéines phosphorylées en réponse à l'activation de la protéïne kinase C (36).

=> une inhibition des processus prolifératifs suite à une diminution de la concentration intracellulaire de calcium (36).

=> une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium dans les cellules exposées à des agents mitogènes (36).
=> la relative inefficacité des agents mitogènes dans la stimulation de la prolifératioin cellulaire lorsque l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium est bloquée (36).
=> un contenu calcique total inférieur dans les cellules néoplasiques par rapport à celui des cellules normales, lié, en partie, à une libération accrue du calcium à partir des stocks intracellulaires (36).

Ainsi, l'acide arachidonique, premier acide gras polyinsaturé libéré à partir des phospholipides membranaires est un stimulant direct de la protéine kinase C. Il induit d'autre part la libération de calcium à partir des stocks intracellulaires. Une accélération des processus de prolifération cellulaire est alors observée (36).

L'augmentation du turn over des phospholipides membranaires au sein des cellules néoplasiques entraîne une augmentation de la libération des acides gras en position 2. Trois enzymes, dont l'activité paraît supérieure dans les cellules cancéreuses, semblent particulièrement impliquées (36):
--> phospholipase A2
--> phospholipase C et diglycéride lipase

Une teneur anormalement élevée des phospholipides membranaires de ces cellules en acides gras de la série ω6, notamment en acide arachidonique, est donc une explication possible de l'accélération du processus prolifératif observée. Or elle est en partie influencée par le régime alimentaire.

Turn over des phospholipides membranaires

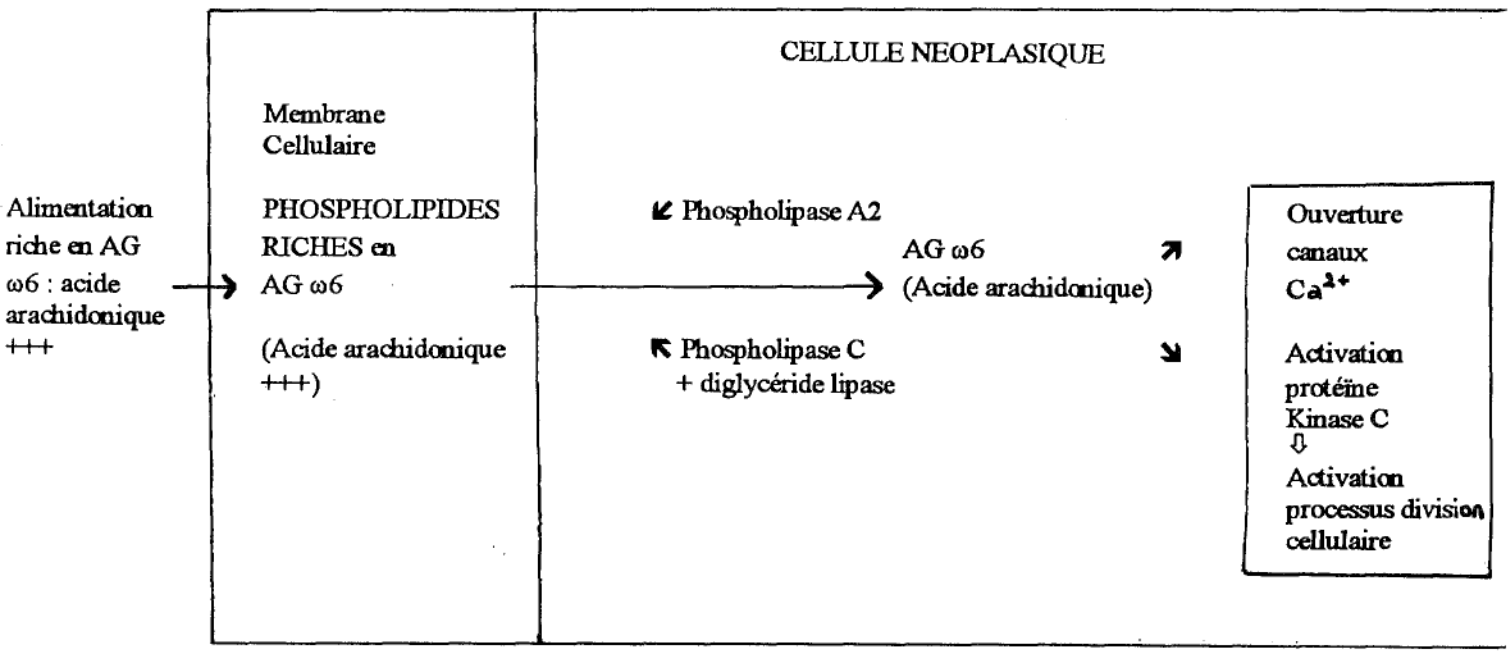


Figure n° 35

2.3.- Troisième hypothèse d'action

La **péroxydation lipidique** est impliquée dans de nombreuses maladies dont fait partie le cancer. Elle résulte de l'attaque par les radicaux libres, produits lors d'un stress, de différents constituants tissulaires et cellulaires, à l'origine de dommages multiples, souvent irréversibles (30).

Mécanisme général de la péroxydation cellulaire (30)

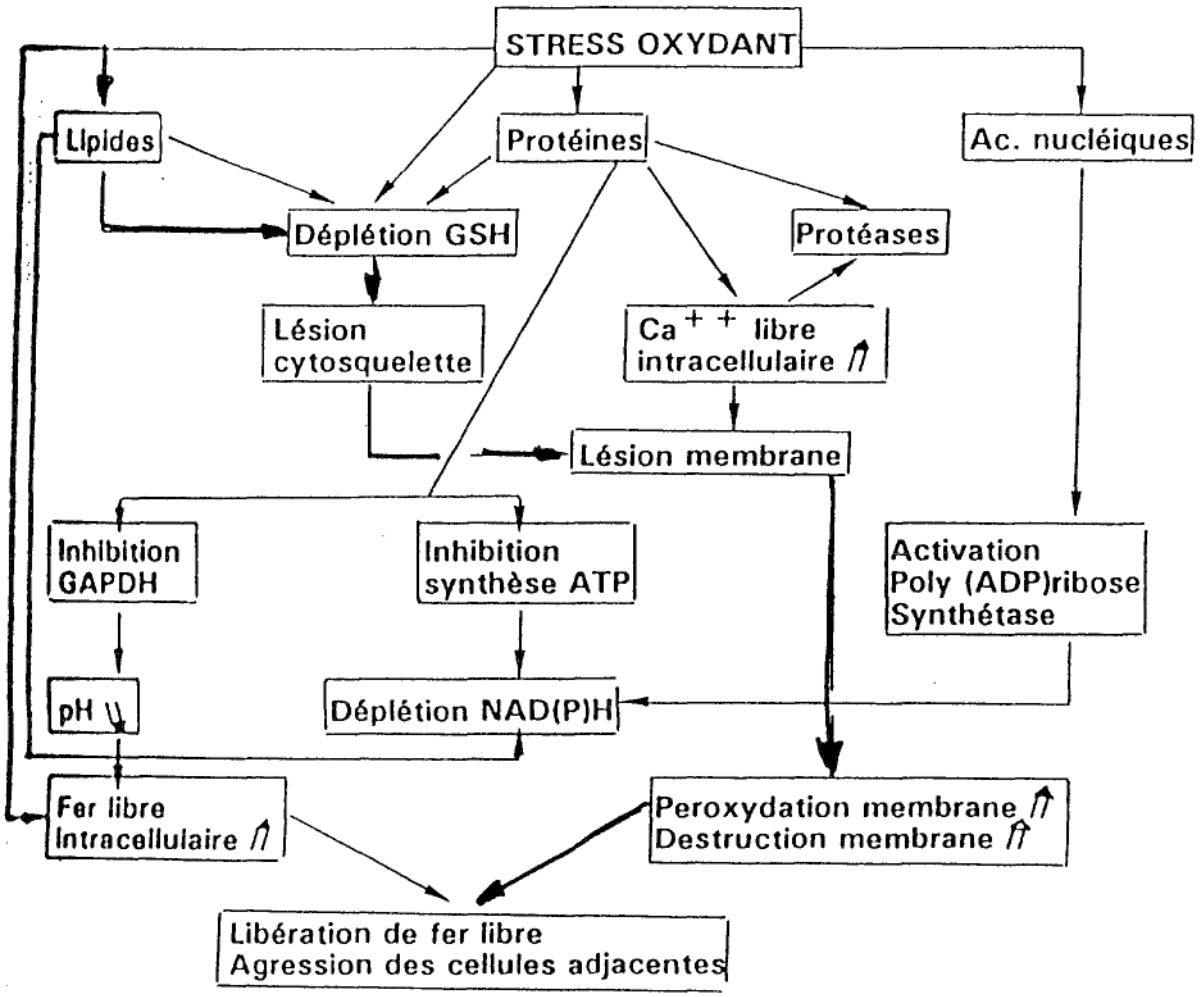


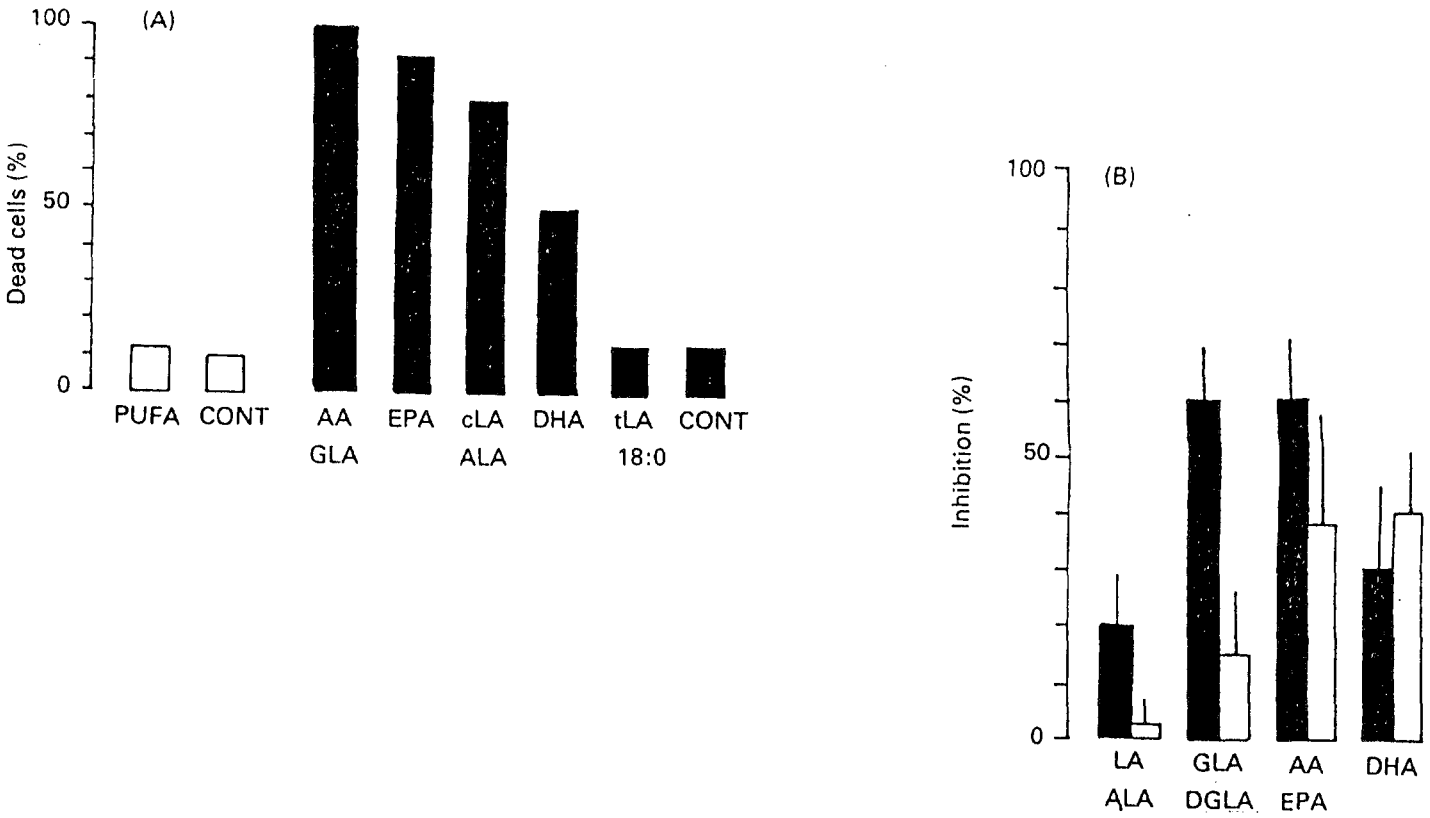
Figure n° 36

Le rôle des acides gras polyinsaturés dans la cancérogénèse, via la péroxydation, semble être double (38) :

---> *Effet néfaste* en tant que substrats : Véritables cibles des radicaux oxygénés, ils induisent la production de péroxydes lipidiques cytotoxiques (38)

---> *Effet bénéfique* : L'étude de l'effet cytotoxique de différents acides gras polyinsaturés, vis-à-vis de cellules tumorales et non tumorales, cultivées in vitro seules et en mélange, rend compte de leur efficacité et de leur sélectivité respectives dans l'élimination des cellules néoplasiques (38).

Effets toxiques relatifs des AGPI ω3 et ω6 sur les cellules tumorales et non tumorales (38)



. Relative toxic effects of *n*-3 and *n*-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on tumour and non-tumour cells. Tumour (human breast, ZR-75-1; human lung, A-549; human prostate, PC-3; ■) and non-tumour (human skin fibroblast, CCD-41SK; simian kidney, CV-1 and BSC-1; canine kidney, MDCK; □) cell lines were seeded at 1×10^4 cells per well in twenty-four-well tissue culture plates and challenged with 20 μg fatty acid/ml 1 d after seeding. Cell viability was determined 9–14 d after supplementation by the trypan-blue-dye exclusion method. Because their response was similar for each fatty acid, the different tumour cell lines were grouped together. The same applies in the case of the different non-tumour cell lines. Relative cytotoxic potential was determined on human breast tumour cells. (A), PUFA-induced lethal effects. Percentage of dead cells was evaluated as: (number of dead cells in a culture/total number of cells) × 100; (B), ability of PUFA to inhibit the growth of tumour and non-tumour cells. Percentage inhibition of cell production was calculated as: ((total number of cells in supplemented cultures/total number of cells in unsupplemented cultures) × 100) −100%. AA, arachidonate; EPA, eicosapentaenoate; cLA, *cis*-linoleate; DHA, docosahexaenoate; GLA, γ-linolenate; ALA, α-linolenate; DGLA, dihomoγ-linolenate; tLA *trans*-linoleate; CONT, control.

Figure n° 37

Les cellules tumorales sont plus sensibles que les cellules normales à la **cytotoxicité** induite par les acides gras polyinsaturés (38). Leur efficacité, par ordre décroissant ; est la suivante :

. l'acide δ linolénique et l'acide arachidonique

. l'acide eicosapentaènoïque

. l'acide cis linoléïque et l'acide α linolénique

. l'acide docosahexaènoïque

. l'acide trans linoléïque

Même constat, conçernant l'**inhibition de la croissance des cellules**. Leur efficacité, par ordre décroissant, est dans ce cas la suivante :

. acide δ linolénique et acide dihomo δ linolénique

. acide arachidonique et acide eicosapentaènoïque (aussi efficaces que les précédents, mais moins sélectifs)

. acide linoleïque et α linolénïque

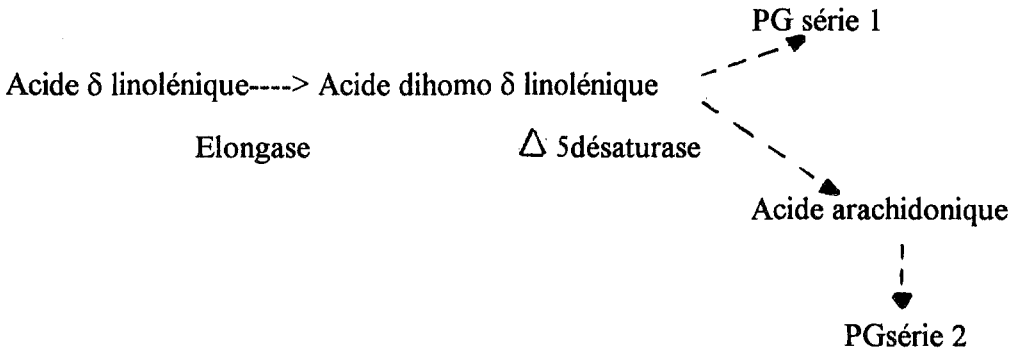
. acide docosahexaènoïque.

A noter que ces études conçernant la péroxydation lipidique, sont à l'origine d'un concept nouveau au sujet du lien entre les acides gras polyinsaturés et la cancérogénèse : elles ne font plus, en effet, référence à une des deux familles ω3 ou ω6, **mais à chaque acide gras, chacun ayant un effet propre, spécifique au sein de la cellule**.

L'influence des acides gras sur la cancérogénèse par le biais de la péroxydation est basée sur les observations suivantes :

a.- Après incubation, pendant 24heures, de cellules (lignée NUB) de carcinome mammaire humain, cultivées in vitro dans un milieu supplémenté en acide δ linolénique (concentration : 50 µg/ml) (39) , sont constatées :

- une inhibition de la croissance cellulaire (39)
- une augmentation de la production des prostaglandines de la série 1, les PGE1, notamment (39) :



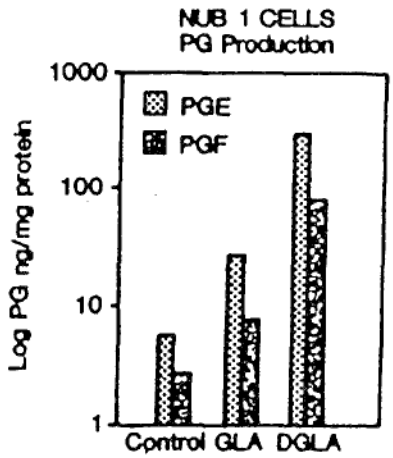
- l'accumulation de lipides dans les granules cytoplasmiques (39)

Après 48 heures d'incubation, l'acide δ linolénique provoque la mort des cellules exposées (39).

b.- Les mêmes conditions opératoires sont respectées, mais dans ce cas c'est l'acide dihomo δ linolénique qui est ajouté au milieu de culture (concentration 50 µg/ml) (39). Au bout de 24 heures, sont constatées :

- aucune modification morphologique (39)
- aucune inhibition de la croissance cellulaire (39)
- une augmentation de la production des prostaglandines de la série 1 dans des proportions significativement supérieures à celle induite par l'acide δ linolénique (39).

Production de PG par les cellules NUB 1 (39)



Diagramatic representation of median PGE and PGF production by NUB 1 control cells and those treated with GLA (50 μg/ml) and DGLA (50 μg/ml).

Figure n°38

PGE and PGF (ng) Released into the Surrounding Medium by NUB 1 Cells (mg protein) in 24 hr. Comparison of Treatment with GLA (50 ug/ml), DGLA (50 ug/ml) and Controls

PG PRODUCTION ng/mg protein median (range)	*CONTROL (n=8)*	*GLA (n=11)*	*DGLA (n=12)*	*CONTROL (n=8)*
E	5.98 (17.93)	27.27 (207.95)	298.25 (950.00)	5.98 (17.93)
		p=0.001	p=0.005	p=0.005
F	2.83 (7.39)	8.02 (29.56)	82.97 (276.92)	2.83 (7.39)
		p=0,002	p=0,0002	p=0.0001

Tableau n° XIX

L'hypothèse émise en premier lieu, à savoir que l'inhibition de la croissance de ces cellules est due au contournement, par l'acide δ linolénique d'une étape déficiente dans les cellules malignes, de la synthèse des prostaglandines, est abolie par la deuxième expérience, puisque l'acide dihomo δ linolénique avec des effets plus importants au niveau de la synthèse des prostaglandines n'a pas d'effet inhibiteur sur la croissance cellulaire (39).

D'autre part, une autre expérience, mettant en jeu l'indométacine, inhibiteur de l'enzyme prostaglandine synthétase, modifie peu les effets de l'acide δ linolénique : notamment, il n'y a pas diminution de l'inhibition induite. Un mécanisme autre que la conversion en prostaglandines est donc impliqué (39).

Il est important de noter que les mêmes résultats ont été obtenus à partir de cellules issues de mélanome (40), de tumeurs de l'estomac (41) et de l'oesophage (42).

c.- Comparaison de la capacité de cellules de carcinome mammaire humain cultivées in vitro supplémentées en acide δ linolénique et celle des mêmes cellules non supplémentées, à initier et supporter la péroxydation lipidique (38).

Trois étapes de la péroxydation ont été étudiées (38) :

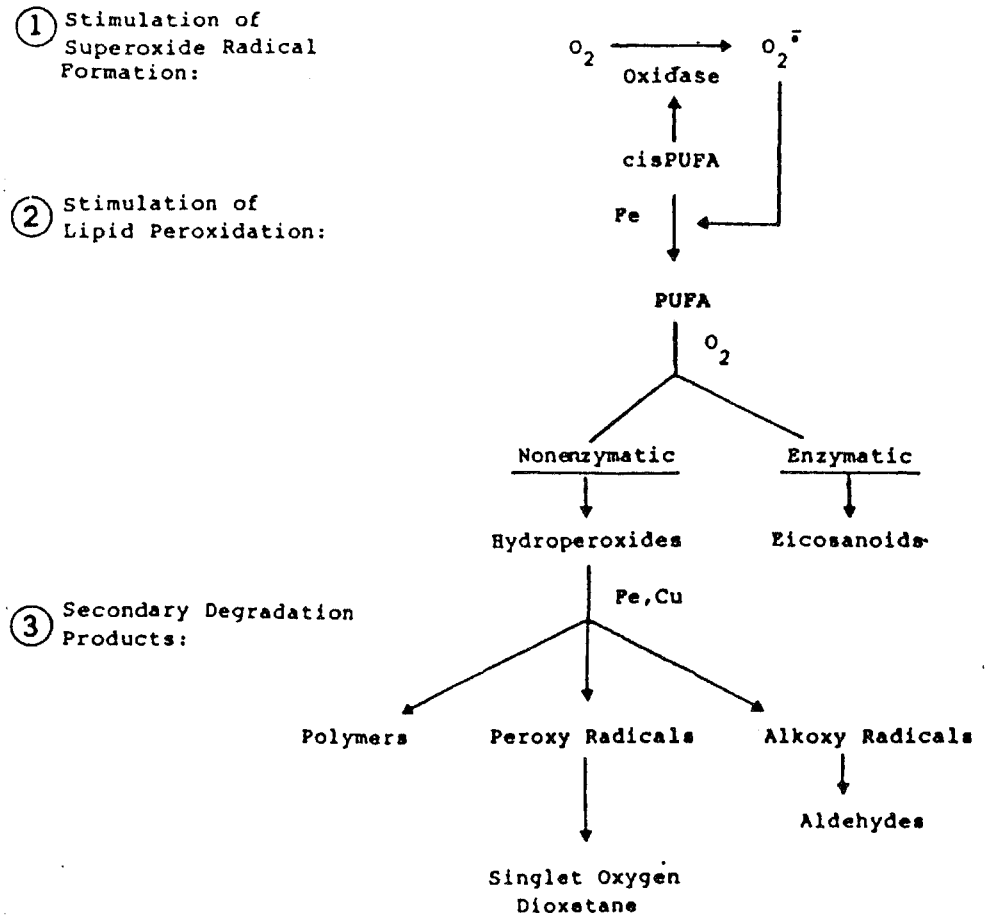


Figure n° 39

-> La production de radicaux libres intermédiaires

-> La propagation de la péroxydation lipidique

-> La production de produits de dégradation secondaires.

Résultats :

1.- Une relation étroite a été établie entre la capacité de l'acide δ linolénique à détruire les cellules cancéreuses et sa capacité à générer des radicaux superoxydes (38).

2.- L'addition de superoxydedismutase (SOD), enzyme capable d'éliminer les radicaux superoxydes, dans le milieu supplémenté inhibe les effets cytotoxiques de l'acide δ linolènique de manière dose dépendante (38).

3.- L'addition dans le milieu :

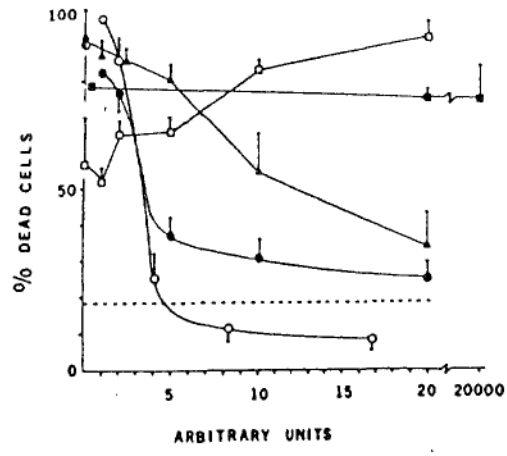
. *de catalase*, enzyme capable de détruire le péroxyde d'hydrogène, potentialise l'effet cytotoxique de l'acide δ linolénique, à des concentrations élevées (supérieures à 500 U activité/ml) : l'effet catalytique du Cu, abondant au niveau de cette enzyme, vis à vis de la péroxydation lipidique, est suspecté (38)

. *de glutathion péroxydase*, enzyme impliquée dans la destruction des péroxydes, et de *sélénium*, antioxydant, inhibe l'effet cytotoxique de manière dose dépendante (38)

. *de mannitol*, capable d'éliminer les radicaux hydroxyles, n'a aucun effet. (38)

Ni le péroxyde d'hydrogène, ni les radicaux hydroxyles ne sont impliqués de façon significative dans la destruction de ces cellules.

Effets de certains enzymes et de leurs cofacteurs liés à la formation de radicaux libres oxygénés, sur la destruction de cellules de cancer mammaire supplémentées en GLA (38)



Respective actual concentrations are obtained by multiplying the arbitrary units by the indicated factor as follows: ○, sodium selenite, × 0.3 ng/ml; ●, glutathione peroxidase, × 0.03 U activity/ml; ▲, superoxide dismutase, × 31.6 U activity/ml; ■, mannitol, × 5 μM; □, catalase, × 100 U activity/ml. Mean ± SD. Dashed line indicates the upper limit of the percentage of dead cells in unsupplemented cells in the presence or absence of the test enzymes and cofactors.

Figure n° 40

d.- Etude de l'incorporation d'acides gras polyinsaturés dans les membranes de cellules de carcinome mammaire humain cultivées in vitro , et de leur implication dans la péroxydation des lipides membranaires de ces cellules (38). (utilisation du réactif thiobarbiturique pour déterminer la proportion d'acides gras polyinsaturés oxydés).



Résultats :

1.- Parmi les acides gras polyinsaturés additionnés au milieu de culture cellulaire (acide arachidonique, acide δ linolènique, acide eicosapentaènoïque, acide docosahexaènoïque), la majorité ont été incorporés dans la membrane des cellules, excepté l'acide docosahexaènoïque (38).

Cytotoxicité induite par les AGPI contre les cellules humaines de tumeurs mammaires et leur lien avec la péroxydation lipidique (38)

Fatty acid added	Changes in PUFA (%)*		Intracellular TBARM*,†	Percent dead cells*	
	Day 3‡	Day 7§		Day 6	Day 10
GLA	+4,660	−51 ± 18	27.9 ± 6.1	91 ± 7	99 ± 1
AA	+426	−44 ± 17	33.8 ± 21.0¶	96 ± 4	99 ± 1
EPA	+1,667	−56 ± 16	19.2 ± 8.6	65 ± 10	92 ± 8
DHA	ND	ND	10.4 ± 4.1	28 ± 10	45 ± 6
Control	NA	0**	0.7 ± 0.9	11 ± 5	15 ± 5

* All values are means and SDs. ND = not done. NA = not applicable.

† Average of amounts detected on each consecutive day from day 3 to day 6 after supplementation; expressed as picomoles of MDA-Eq/1,000 cells.

‡ As measured by percent change in the ratio of added PUFA content relative to 16:0 in phospholipids in supplemented relative to unsupplemented cells.

§ Same as ‡ except that supplemented cells at day 7 are compared to supplemented cells at day 3 after supplementation.

¶ High SD due to the high amount obtained at day 4.

** Values for AA, GLA, and EPA as described in "Materials and Methods."

Tableau n° XX

2.- Le contenu en acides gras polyinsaturés, additionnés et incorporés, a diminué de moitié en parallèle avec la perte de viabilité de la cellule, suggérant leur destruction par péroxydation. Aucun changement n'est constaté dans des cellules non traitées, étudiées parallèlement(38).

3.- L'efficacité des différents acides gras additionnés, dans la destruction des cellules, est corrélée avec leur capacité à induire des péroxydes. Ainsi :

. L'acide δ linolénique et l'acide arachidonique sont les plus efficaces. Ce sont les plus sensibles à la péroxydation (38).

. L'acide eicosapentaènoïque a un rôle intermédiaire (38)

. L'acide docosahexaènoïque est le moins efficace aussi bien dans la destruction des cellules que dans la production de péroxydes (38).

e.- La péroxydation lipidique comprend deux mécanismes différents :
- un mécanisme *enzymatique* impliqué dans la synthèse des eicosanoïdes (lipooxygénase et cyclooxygénase)
- un mécanisme *non enzymatique* induisant la production d'hydropéroxydes.

L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de chacune des deux voies possibles, a montré que les péroxydes, autres que ceux induits par la synthèse des eicosanoïdes, sont impliqués dans la destruction des cellules cancéreuses par les acides gras polyinsaturés (38)

Effets des inhibiteurs de la péroxydation lipidique sur la viabilité des cellules humaines de cancer mammaire supplémentées en AGPI (38)

Treatment*	Intracellular TBARM†	Percent dead cells‡
EPA	12.9 ± 3.2	83 ± 5
EPA + INDO (14 μM)	15.3 ± 2.8	76 ± 2
EPA + Vit Eac (10 μM)	3.8 ± 1.1	5 ± 1
GLA	ND	73 ± 8
GLA + INDO (3 μM)	ND	97 ± 1
GLA + INDO (30 μM)	ND	97 ± 3
GLA + CA (1 μM)	ND	87 ± 4
GLA + CA (100 μM)	ND	98 ± 4
GLA + INDO (30 μM) + CA (100 μM)	ND	80 ± 4

*Fatty acids (EPA and GLA) were added at 60 μM.

†Measured 5 days after supplementation and expressed as picomoles of MDA-Eq/1,000 cells. ND = not done.

‡Cell viability was determined by dye exclusion 5 days after supplementation.

Tableau n° XXI

INDO : Inhibiteur de la cyclooxygénase.

Vit Eac : Inhibiteur de la voie non enzymatique.

f.- L'addition d'α tocophérol, antioxydant, et d'acide eicosapentaènoïque dans le milieu de culture de cellules néoplasiques cultivées in vitro, diminue le taux cellulaire de produits de dégradation des hydropéroxydes et la quantité de cellules tuées (43).

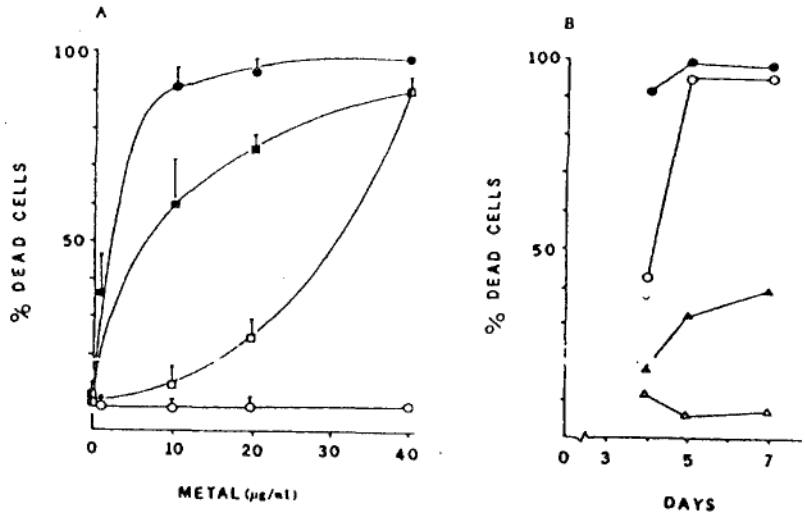
Ces observations sont la preuve d'un lien entre la péroxydation des acides gras polyinsaturés et leur action au sein de cellules néoplasiques. Toutes les études sur ce sujet ont abouti aux conclusions suivantes :

- Le potentiel, pour un acide gras polyinsaturé donné, de destruction des cellules cancéreuses est corrélé avec sa capacité **d'incorporation** dans les phospholipides membranaires des cellules impliquées, **sa capacité d'induire la production de radicaux superoxydes** et **l'étendue** de sa péroxydation (38).

- La destruction des cellules cancéreuses par le biais des acides gras polyinsaturés serait due à une **augmentation de la teneur en métabolites péroxydés toxiques produits** , à l'origine de dommages au niveau de l'ADN cellulaire (38).

- La voie non enzymatique de la péroxydation est impliquée, aboutissant à la formation d'**hydropéroxydes**. Il semble que ceux-ci ne constituent pas le matériel cytotoxique propre mais jouent le rôle de **précurseurs** (38) : l'utilisation de métaux tels que Fe et Cu, catalyseurs de la transformation de ces hydropéroxydes en produits de dégradation, accélère le niveau de destruction des cellules néoplasiques supplémentées (38).

Effets du Fe et du Cu sur la destruction induite par GLA des cellules humaines de cancer mammaire, in vitro (38)



Panel A: ○, $FeCl_2$ with no GLA; ●, $FeCl_2$ with 10 µg/ml of GLA; □, $CuSO_4$ with no GLA; ■, $CuSO_4$ with 10 µg/ml of GLA. Mean ± SD. Panel B: $FeCl_2$ at 10 µg/ml in the presence of 0 (△), 5 (▲), 10 (○), and 20 (●) µg/ml of GLA.

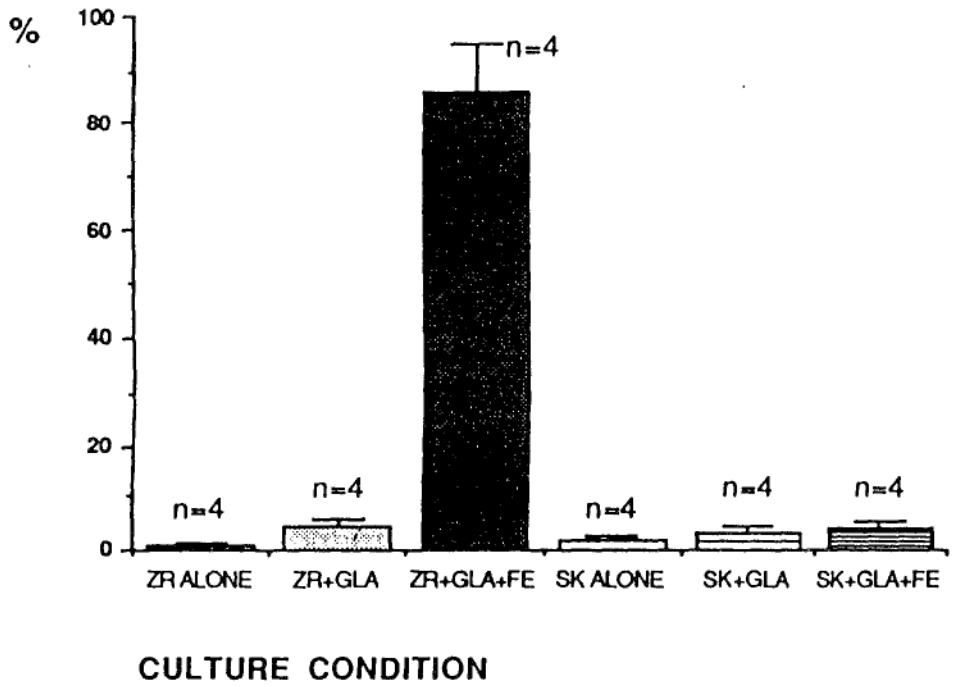
Figure n° 41

- Les acides gras polyinsaturés n'ont pas la même efficacité. Leur **potentiel cytotoxique** dépend du **nombre de doubles liaisons**, mais n'est pas **directement proportionnel** à celui-ci (38) :

---> L'acide δ linolènique est le plus efficace dans la destruction de toute cellule maligne (38 ; 39 ; 40 ; 41 ; 42). Son action est potentialisée par le Fe.

Pourcentage de cellules mortes (43)

(Lignées ZR 75 - 75 L et CCD-41 SX)



Percentages: numbers of dead cells / numbers of total cells × 100 (%).
Cell viability was assayed by the nigrosin exclusion method. Abbreviations are: *ZR ALONE-ZR+GLA: p= 0.0189, significant; SK ALONE-SK+GLA: p = 0.1845, ZR+GLA-ZR+GLA+FE: p = 0.0005, significant; SK+GLA-SK+FE: p = 0.6887, ZR ALONE -SK ALONE: p = 0.0894; ZR +GLA-SK+GLA: = 0.395, ZR+GLA+FE-SK+GLA+FE: p= 0.0005, significant.*

Figure n° 42

---> L'acide arachidonique et l'acide eicosapentaènoïque sont relativement efficaces mais ont une action beaucoup moins sélective que l'acide δ linolènique (38 ; 39).

--->L'acide linoleïque et l'acide α linolénique ont un rôle intermédiaire (38 ; 39).

---> L'acide docosahexaènoïque est inefficace (38 ; 39). Ce résultat est embarrassant et non expliqué car le degré d'insaturation de cet acide gras étant élevé il est plus facilement pèroxydé et devrait donc faire preuve d'une grande efficacité.

Masotti et coll., ainsi qu'Horrobin et Beguin, ont, en 1989, prouvé que les cellules cancéreuses en général, sont plus résistantes à la péroxydation lipidique que les autres cellules (43). Ceci est le fait de :

--> une plus faible teneur en acides gras polyinsaturés de ces cellules par rapport aux cellules normales (43)

--> une plus faible teneur en cytochrome P450 qui normalement participe à l'initiation de la péroxydation des lipides (43)

--> une plus faible teneur en NADPH oxydase intervenant dans la conversion de l'oxygène en anion superoxyde (38)

--> une activité antioxydante supérieure qui serait en partie due au ratio ω3/ω6 plus élevé dans les cellules tumorales (43).

L'addition d'acides gras polyinsaturés dans le milieu de culture de toute cellule néoplasique augmente sa sensibilité à la péroxydation lipidique (43), suite à leur incorporation dans les phospholipides membranaires : plus la quantité est élevée, plus l'incorporation est importante et plus leur potentiel cytotoxique est grand (43) . L'action des radicaux libres peut se situer :

---> soit au niveau du pool d'acides gras stockés dans la cellule (43)

---> soit au niveau des acides gras utilisés par la cellule (43)

---> soit au niveau des deux (43).

Dans tous les cas, elle est à l'origine de dommages importants. Toutefois, les études les plus récentes à ce sujet, tendent à montrer que la supplémentation en acides gras polyinsaturés n'a pas que des effets néfastes, via la péroxydation :

---> l'utilisation d'acides gras à potentiel cytotoxique élevé et sélectif vis à vis des cellules tumorales, l'acide eicosapentaènoïque et l'acide δ linolènique par exemple, peut potentialiser une thérapeutique anticancéreuse (43) ,

---> au contraire, l'utilisation d'acides gras peu cytotoxiques, comme l'acide docosahexaènoïque, permet de réduire l'action nuisible des radicaux libres par diminution de la disponibilité de ces radicaux (43)

---> la supplémentation permet le remplacement des acides gras cellulaires endommagés (43).

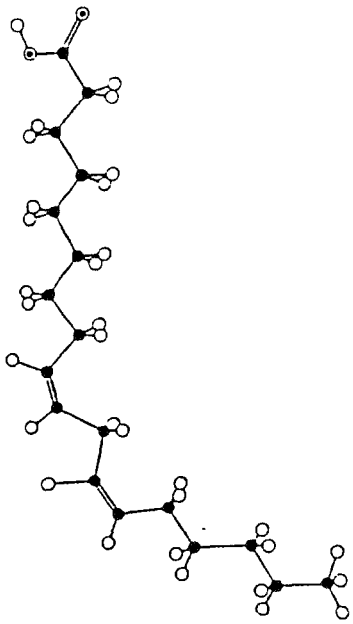
2.4.- Quatrième hypothèse d'action

Le métabolisme lipidique est un **élément clé** de l'évolution tumorale (45). Plusieurs mécanismes entrent en jeu, ce qui explique la complexité du processus : des mécanismes généraux sur lesquels viennent se greffer des schémas particuliers.

Exemple 1 : CLA : mélange naturel d'isomères diénoïques conjugués de l'acide linoleïque.

Pariz (1991) s'est intéréssé aux effets bénéfiques de ce mélange sur la cancérogénèse : administré à des souris porteuses de tumeurs, CLA inhibe la croissance tumorale (46). Un seul isomère semble intervenir : le CIS-9, trans-11 CLA qui est incorporé de façon spécifique dans les phospholipides membranaires.

LINOLEIC ACID (46)



Cis-9, trans - 11 CLA (46)

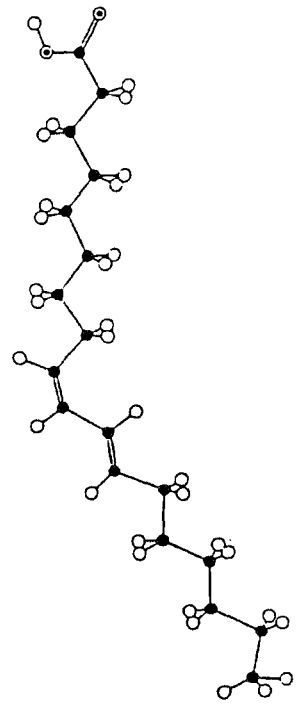


Figure n° 43

Comment intervient-il ?

--> En tant qu'antioxydant, il protège les membranes cellulaires de l'oxydation, étape importante de la promotion tumorale (46).

--> En tant que régulateur de l'ornithine décarboxylase : CLA réduit l'induction de cette enzyme par les agents promoteurs. Or celle-ci est déclenchée par la protéïne kinase C, enzyme clé dans les processus de croissance et différenciation cellulaires. CLA semble donc être un régulateur de cette importante entité biochimique (46).

--> En agissant sur le cytochrome P450, dont les enzymes sont impliquées dans les processus de métabolisation hépatique, CLA modifie le métabolisme des agents promoteurs (46).

Exemple 2 : Altération de la structure des membranes cellulaires : La supplémentation du milieu de culture de cellules (Lignée NUB 1) de carcinome mammaire humain en acide δ linolènique est caractérisée, entre autre, par la présence d'importantes lamelles annulaires au niveau des membranes cellulaires, ainsi que de citernes (39). Leur absence, dans les mêmes membranes cellulaires cultivées dans un milieu supplémenté en acide dihomo δ linolènique, est le reflet d'un mécanisme d'action particulier de l'acide δ linolènique, encore non élucidé (39).

Exemple 3 : L'apport excessif de graisses peut entraîner l'accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme des cellules exposées par défaut de métabolisation, les systèmes enzymatiques étant dépassés. Il en résulte une surcharge cellulaire qui peut être suivie de la mort de la cellule. Il s'agit d'une des hypothèses d'action de l'acide δ linolènique vis à vis des cellules tumorales (39).

La composition en acides gras polyinsaturés des cellules néoplasiques est très influencée par **l'apport exogène** de ces substances.
Très impliquées dans les fonctions cellulaires, elles sont une des **cibles privilégiées** de la cancérogénèse. Aussi leur action au niveau du processus cancéreux est complexe et fait référence à **plusieurs mécanismes**, résumés dans le schéma suivant : l'impact au niveau de chacune des cibles est **spécifique de chaque acide gras** apporté ; le résultat final est **l'inhibition** ou la **potentialisation du processus néoplasique**.

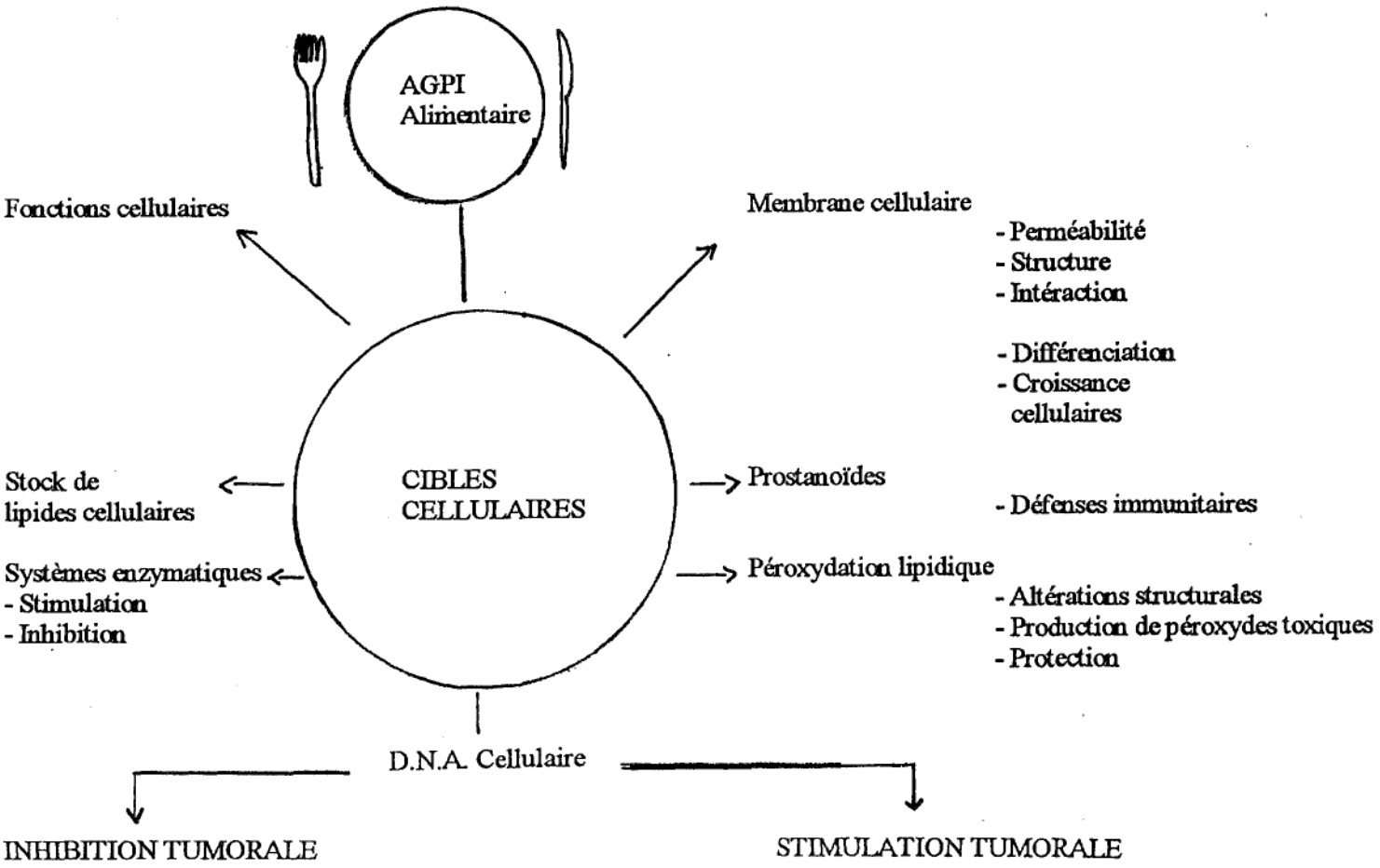

AGPI
Alimentaire
Fonctions cellulaires
Membrane cellulaire
- Perméabilité
- Structure
- Intéraction
- Différenciation
- Croissance cellulaires
Stock de lipides cellulaires
CIBLES CELLULAIRES
Prostanoïdes
- Défenses immunitaires
Systèmes enzymatiques
- Stimulation
- Inhibition
Péroxydation lipidique
- Altérations structurales
- Production de péroxydes toxiques
- Protection
D.N.A. Cellulaire
INHIBITION TUMORALE
STIMULATION TUMORALE

Figure n° 44

CHAPITRE 4 : LES CANCERS DIGESTIFS

Les cancers du tube digestif et de ses annexes hépatobiliaires et pancréatiques, font partie des pathologies malignes dont **l'incidence** semble étroitement liée à la **quantité** et au **type** de graisses consommées.

Je me suis particulièrement intéressée à cette étroite corrélation, source de nombreuses hypothèses, pour les raisons suivantes :

===> Il s'agit de cancers relativement fréquents : les cancers du tube digestif représentent en effet 20% des cancers (47).

Fréquence (en %) des cancers digestifs selon leur localisation (47).

Localisation	Fréquence de nouveaux cas (%)	Fréquence de décès (%)	Rapport H/F
OESOPHAGE	5	7	3/1
ESTOMAC	14	14	3/2
GRELE	1	1	1/1
COLON	42	39	4/5
RECTUM	18	10	4/3
FOIE ET VOIES BILIAIRES	7	10	1/1
PANCREAS	13	19	5/4
TOTAL	100	100	

Tableau n° XXII

===> Certaines de ces tumeurs ont un taux de mortalité élevé :

- Pour le sexe masculin, le cancer de l'oesophage est la deuxième cause de mortalité après le cancer pulmonaire (10).
- Pour le sexe féminin, le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par cancer, après le cancer mammaire (10).

===> Les variations de fréquence d'un groupe ethnique à l'autre, d'un pays à l'autre ou d'une région à l'autre suggèrent le rôle important de facteurs liés à l'environnement et spécialement **des facteurs nutritionnels** dans la genèse de ces tumeurs.

===> Les difficultés de dépistage et de thérapeutique, malgré l'acquisition de la fibroscopie, permettant d'atteindre, de voir et de prélever les lésions, soulignent l'intérêt de la mise en évidence de facteurs de risque, dans un but préventif.

===> De la bouche oesophagienne à l'anus, le tube digestif et ses annexes, entrent en contact avec de nombreuses substances ingérées, puis digérées avant d'être évacuées. Il est donc en contact direct avec tous les cancérogènes apportés par l'alimentation (48).

Aussi selon la localisation de la tumeur, l'influence des graisses, et particulièrement des graisses polyinsaturées, sur la cancérogénèse, varie :

- Tumeurs colorectales et pancréatiques sont les tumeurs digestives les plus influencées, malgré des résultats très différents d'une étude à l'autre.
- Cancers de l'oesophage et de l'estomac sont actuellement, source d'investigations et d'hypothèses : l'influence des acides gras polyinsaturés dans la genèse de ces tumeurs est en effet envisagée
- Il s'agit d'un facteur de risque secondaire dans les tumeurs hépatobiliaires.

Seules les tumeurs colorectales, du pancréas, de l'oesophage et de l'estomac sont donc exposées dans ce chapitre.

1.- CANCER COLORECTAL

1.1.- Etiologie et épidémiologie

Ce cancer, d'origine épithéliale dans 99% des cas, est, dans les pays industrialisés, un des plus meurtriers : en France, il est responsable de 15 000 décès/an en moyenne (49). Son pronostic est lié à la précocité du diagnostic puisque les taux de survie à 5 ans sont de 80% au stade 1 contre 30% au stade C (49).

Sa fréquence augmente avec l'âge :

40 à 50 ans : 10%

51 à 60 ans : 20%

61 à 70 ans : 30%

71 à 80 ans : 22% .

Classification des cancers colorectaux (49)

Stade A 16%	Tumeur limitée à la muqueuse (Dukes 1922)
Stade B 32%	Atteinte musculeuse : B1 : Musculeuse B2 : Séreuse (Kieklin 1949)
Stade C 22%	Atteinte des ganglions locorégionaux (Astler et Coller 1953) C1 = B1 + ganglions locorégionaux C2 = B2 + ganglions locorégionaux
Stade D 30%	Métastase à distance.

Tableau n° XXIII

Deux types d'influences ont été dûment identifiées dans sa genèse (50) :

a.- Des influences génétiques :

Environ 10% des cancers colorectaux cliniquement identifiés actuellement sont sous-tendus par une **prédisposition génétique familiale** flagrante, héréditairement transmise (50). Chez les individus de ces familles, la particularité génétique conférant la prédisposition est portée par toutes les cellules de l'organisme.

b.- Des influences alimentaires :

On pense actuellement que le **mode alimentaire et l'environnement** de certains individus pourraient révéler certaines prédispositions héritées pour le développement de ces tumeurs (50). Plusieurs observations sont à l'origine de cette hypothèse :

- L'augmentation rapide des taux de cancers colorectaux dans les populations ayant migré dans les pays où les habitudes alimentaires sont considérées comme d'importants facteurs de risque : pays occidentaux où la consommation de graisses animales est importante (51).

- L'augmentation de l'incidence de ce type de tumeurs au Japon depuis la deuxième guerre mondiale en relation avec les habitudes alimentaires (51).

- Des variations importantes dans l'incidence de ce cancer entre différents pays : le risque d'être atteint par cette maladie est dix fois supérieur dans les civilisations occidentales par rapport aux civilisations orientales et pays en voie de développement (51).

En 1981, Doll et Peto après une enquête sur les estimations quantitatives des risques d'être atteint par un cancer aux USA, ont conclu, concernant le cancer colorectal, que les **habitudes alimentaires** expliqueraient 90% des variations de taux entre les pays (51).

Bien qu'aucun aliment spécifique n'ait été pour l'instant accusé, deux hypothèses ont été toutefois émises ces dix dernières années :

- **les graisses alimentaires,** notamment d'origine animale, augmenteraient le risque d'être atteint (51) ;
- **la consommation de fibres** au contraire réduirait ce risque (51).

1.2.- Graisses et cancer colorectal

L'implication d'une alimentation riche en graisse dans la génèse du cancer colorectal est basée sur **les corrélations étroites** (supérieures à 0,89), entre, par personne, **la consommation de viande ou graisses animales et les taux nationaux de la maladie**, obtenues dans la majorité des études cas/contrôles entreprises (51). Des données supplémentaires issues d'expérimentations animales et d'études métaboliques confirment ces résultats : la consommation élevée de graisses augmente l'incidence de tumeurs du colon, cliniquement induites chez les animaux (51).

L'excès de corps gras augmente, en effet, l'excrétion **d'acides biliaires**. Or des taux élevés de ces métabolites ont été constatés dans les populations où le taux de cancer colorectal est important, chez les individus porteurs de telles tumeurs, et chez les patients porteurs de polypes au niveau du colon (51). D'autre part, chez les animaux, les acides biliaires jouent le rôle de véritables **promoteurs** tumoraux : **l'augmentation du turn-over** des cellules de la mucosité intestinale serait leur principal mécanisme d'action (51). Cet effet est potentialisé après modification enzymatique induite par les bactéries intestinales. Or, dans les populations où le taux de cancer colorectal est très élevé, et particulièrement chez les omnivores, par opposition aux végétariens, la transformation enzymatique de ces acides biliaires en agents promoteurs au niveau de la flore intestinale est supérieure. D'autre part, la diminution de la consommation de graisses animales

réduit l'activité de ces enzymes (51). Ces graisses, riches en AG saturés, semblent donc jouer un rôle majeur dans la genèse du cancer colorectal (51), **en augmentant notamment la concentration des acides biliaires et en stimulant la flore microbienne anaérobie** capable de transformer les sels biliaires en agents cocancérogènes (16).

1.3.- AGPI et cancer colorectal

Concernant le rôle spécifique des AGPI dans la genèse de ces tumeurs, les résultats diffèrent d'une expérience à l'autre, in vivo et in vitro ; aucune conclusion n'a pour l'instant été faite.

1.3.1.- Etudes in vitro

Globalement, les résultats obtenus à la suite de ces études, montrent **l'effet bénéfique des AGPI,** en général, dans **l'inhibition de croisssance** des cellules tumorales du colon. Au sein de la muqueuse épithéliale du petit intestin des concentrations importantes et inhabituelles d'acide linoléique sont présentes dans la fraction microsomale (52). Or, cette muqueuse est très résistante à la formation de tumeurs malignes. En 1988, Norman et coll. ont attribué à cette fraction **des propriétés antitumorales** (52). Ils ont alors supposé que cette concentration naturelle importante en acide linoléïque est à l'origine de la faible incidence du cancer épithélial du petit intestin, comparée à celle du colon et du reste du tractus gastrointestinal.

En 1989, Salerno et Smith ont étudié les effets d'huiles végétales naturelles (riches en AGPI) sur la croissance de cellules d'adénocarcinome du colon, en culture (52).

==> Matériel : 3 lignées de cellules humaines d'adénocarcinome du colon et une lignée de cellules humaines normales du colon ont été exposées à :

(a) de l'acide linoléïque pur

(b) de l'huile de sésame prédigérée par une lipase

(c) de l'huile de sésame non digérée

(d) 6 huiles végétales communes (prédigérées et non prédigérées)

. huile de soja

. huile de maïs

. huile de tournesol

. huile d'olive

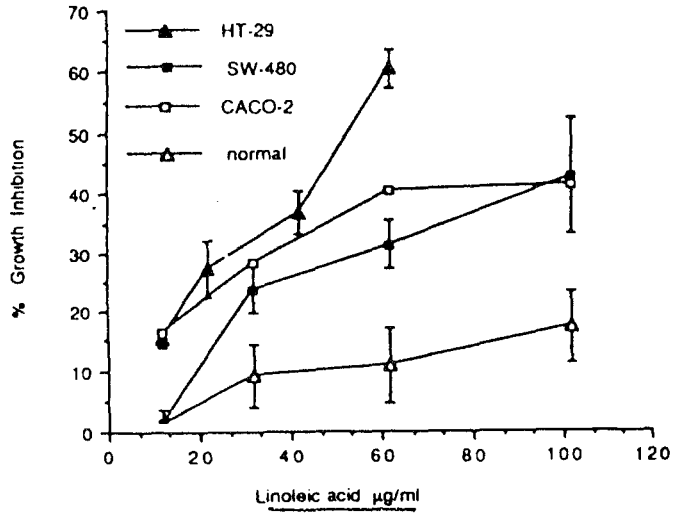
. huile de carthane

. huile d'arachide

(e) de l'huile minérale (distillat de pétrole)

==> Résultats (52) :

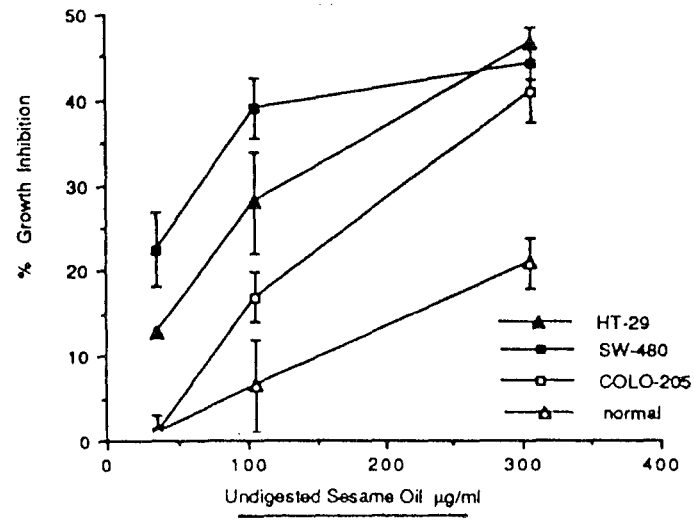
Acide linoléïque (52)



. *Effect of linoleic acid at doses of 10, 30, 60, 100 µg/ml on the growth rate of three human colon adenocarcinoma vs one normal cell line. Except for CACO-2, each point represents the mean and SEM of four experiments.*

Figure n°45

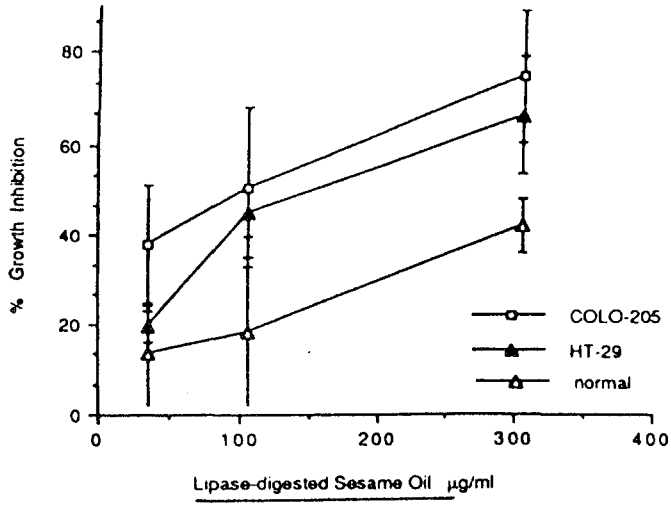
Huile de sésame (52)



. . . . *Growth inhibiting effect of whole undigested sesame oil at doses of 30, 100, 300 µg/ml on the growth rate of three human colon adenocarcinoma and one normal human colon cell line. Each point represents the mean and SEM of four experiments.*

Figure n°46

Huile de sésame prédigérée (52)



. Effect of lipase-digested sesame oil at doses of 30, 100, 300 µg/ml on the growth rate of two human adenocarcinoma and one normal human colon line. Each point represents the mean and SEM of four experiments.

Figure n° 47

==> L'effet inhibiteur est **supérieur** au niveau de la croissance des cellules malignes, quelle que soit la lignée étudiée. Ceci suggère :

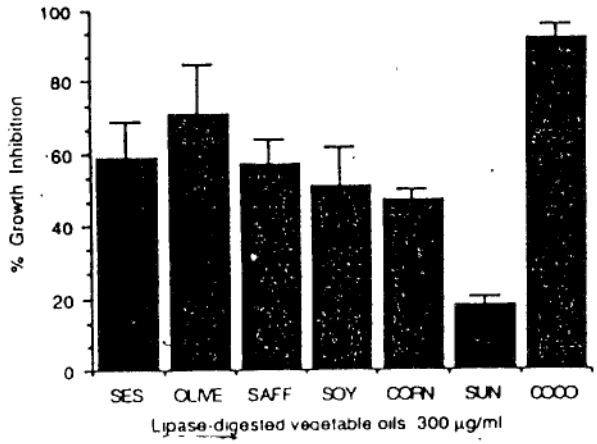
. Un effet **sélectif** de l'acide linoléïque et de l'huile de sésame sur les cellules cancéreuses (52)

. Un effet significatif de l'acide linoléique et de l'huile de sésame **quelle que soit le degré de différenciation des cellules malignes** (52).

==> Salerno et Smith ont considéré l'huile de sésame comme un triglycéride neutre, et ont ainsi supposé que sa pénétration dans les membranes cellulaires serait inférieure à

celle de l'acide linoléïque libre (52). C'est pourquoi l'huile de sésame a été prédigérée par une lipase pour libérer l'acide linoléïque, constituant majeur de cette huile (52) : **un effet inhibiteur comparable à celui de l'acide linoléïque pur** a été observé dans ce cas (52). L'inhibition obtenue avec l'huile de sésame non digérée, bien qu'inférieure à celle obtenue avec l'acide linoléique libre, est un résultat intéressant et assez inattendu : elle serait le fait de lipoprotéines plasmatiques facilitant la pénétration des triglycérides dans les membranes cellulaires (52).

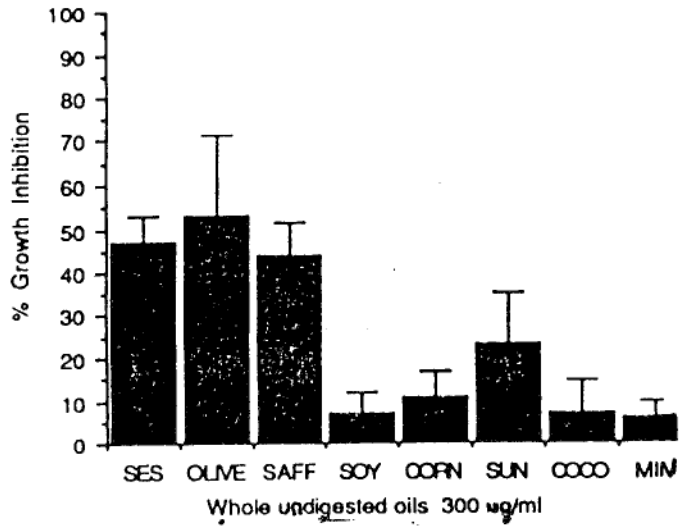
Huiles végétales digérées (52)



Growth inhibiting effect of seven common lipase-digested vegetable oils on the HT-29 human adenocarcinoma cell line at a single dose of 300 µg/ml. Each bar in the histogram represents the mean and each error bar the SEM of a three experiments. SES = sesame; SAFF = safflower, SOY = soybean; SUN = sunflower, COCO = coconut.

Figure n° 48

Huiles végétales non digérées ; huile minérale (52)



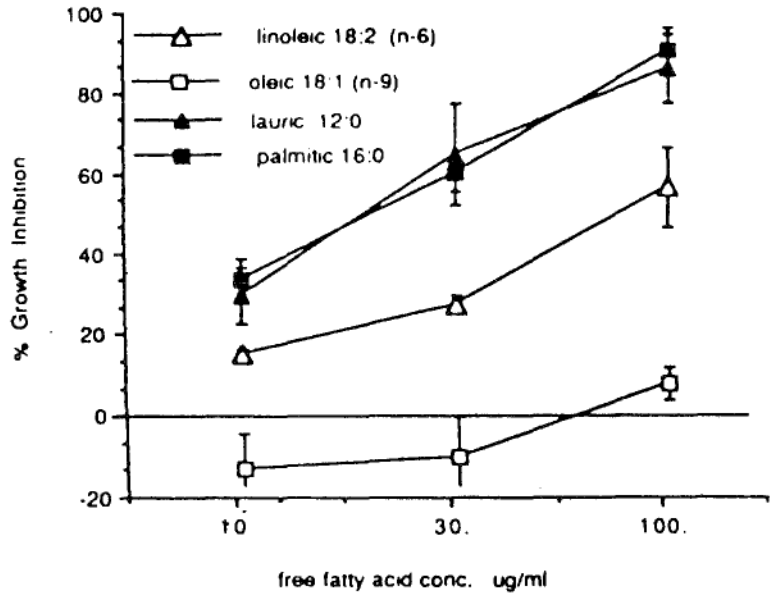
Growth inhibiting effect of seven common whole vegetabl and one non-vegetable oil, MIN = mineral oil, at a single dose of 300 on the HT-29 human adenocarcinoma cell line. Each bar in the histc represents the mean and each error bar the SEM of three epxerin

Figure n° 49

==> Les huiles végétales testées ont une relative efficacité dans l'inhibition de croissance des cellules tumorales : **leurs effets sont légèrement supérieurs** lorsqu'elles sont **prédigérées** (20%) ; l'huile d'arachide, par contre, est beaucoup plus efficace sous forme prédigérée.

==> L'effet inhibiteur important de l'huile d'arachide prédigérée est un résultat surprenant, dû, d'après Salerno et Smith, à l'acide palmitique et à l'acide laurique présents en quantité élevée (respectivement 10% et 20%) (52). Ils ont en effet prouvé, dans une étude complémentaire, que l'efficacité de ces deux acides gras dans l'inhibition de croissance de ces cellules tumorales est supérieure à celle de l'acide linoléique et de l'acide oléïque (52).

Comparaison de l'inhibition de croissance induite par deux AGS (palmitique et laurique) et deux AGI (oléique et linoléique) (52)



Growth inhibiting effect of two saturated (palmitic and lauric) and two unsaturated (linoleic and oleic) free fatty acids at doses of 10, 30, 100 ug/ml on the HT-29 human adenocarcinoma cell line. Each point represents the mean and SEM of 3 experiments. Points below the zero line represent stimulatory effect.

Figure n° 50

Ces résultats contredisent ceux obtenus lors d'expériences antérieures (Girao et coll. 1986, Siegel et coll. 1987, Norman . et coll. 1988) concernant l'effet cytotoxique des AG saturés vis-à-vis des cellules malignes du colon (52).

Deux hypothèses ont été émises pour expliquer l'importance de cet effet inhibiteur :

* *soit un processus de péroxydation lipidique* : les métabolites péroxydés produits influenceraient la division et la mobilité de chaque cellule (52).
L'addition de vitamine E, puissant antioxydant, ne modifiant pas les effets inhibiteurs de ces deux acides gras cette hypothèse est la moins probable (52).
* s*oit une incorporation importante* de l'acide palmitique et de l'acide laurique dans les phospholipides membranaires, entraînant **une baisse de la fluidité des membranes,** et ainsi une diminution de la division cellulaire (52).

Contrairement aux AGPI :

- ces AGS ne présentent pas **d'effets sélectifs** vis-à-vis des cellules malignes lorsque cellules normales et tumorales sont cultivées ensembles (52) ;

- ces AGS sont **inefficaces sous forme de triglycérides** : l'effet inhibiteur de l'huile d'arachide non digérée est faible (52).

==> La faible efficacité de l'huile minérale (distillat de pétrole) dans l'inhibition de croissance des cellules tumorales, est la preuve d'un effet **spécifique** des acides gras présents dans les huiles végétales (52). Acide linoléïque et/ou autres AGPI ou AGMI voire même certains AGS constituant ces huiles, seraient les substances actives de ces triglycérides neutres (52).

L'acide linoléïque **n'est pas seul responsable** de l'importance de l'effet inhibiteur obtenu avec les huiles végétales (52) :

- l'huile de tournesol, plus riche en cet acide gras que l'huile de sésame (70%) est moins efficace (52)

- l'huile d'arachide qui contient seulement 5% d'acide linoléïque présente la plus grande efficacité (52)

- l'effet inhibiteur de l'acide linoléïque pur est inférieur à celui de l'huile de sésame (52).

D'autres facteurs, non identifiés, interviennent donc au côté de cet acide gras (52).

C'est pourquoi pour obtenir un maximum d'efficacité, l'huile **entière** doit être utilisée : **tout acide gras extrait et supplémenté seul,** n'est pas aussi efficace dans l'inhibition de croissance de ces cellules malignes (52).

D'après Salerno et Smith leur utilisation comme **topique** notamment préconisée dans les principes antiques de médecine naturelle "AYURVEDA" actuellement reconnus par l'O.M.S., délivrerait des quantités importantes d'acides gras au niveau des cellules épithéliales du colon (52). La médecine moderne a actuellement recours à cette voie d'administration dans le traitement de certains dysfonctionnements du colon (52). De plus amples investigations s'imposent tout de même pour déterminer avec précision la quantité absorbée par rapport à la dose administrée (52) et l'intérêt de cette voie d'administration par rapport, par exemple, à la prise orale de ces huiles.

1.3.2.- Etudes in vivo

1.3.2.1.- Expérimentation animale

Ces études consistent à suivre l'évolution de tumeurs colorectales chimiquement induites chez les animaux dont l'alimentation contient différents **types d'acides gras polyinsaturés** : soit de la série ω3 (huile de poisson), soit de la série ω6 (huiles de maïs), soit un mélange des deux familles.

a.- Pour un premier groupe de chercheurs, dont font partie Sakaguchi et coll. (1984), Karmali et coll. (1986), Nelson et coll. (1988), l'acide linoléïque, chef de file des acides

gras polyinsaturés de la série ω6, serait **un puissant agent promoteur**. Ses effets seraient même supérieurs à ceux des graisses saturées (27 ; 53 ; 54).

Expérience de Nelson et coll. (1988) :

- Groupe I : Rat, dont l'alimentation est riche en huiles de poisson (ω3),
- Groupe II : Rat, dont l'alimentation est riche en huiles de maïs (ω6).

==> Apports nutritionnels et caloriques équivalents.

But : Mesure de l'induction tumorale suite à l'injection de 1, 2 - Diméthylhydrazine hydrochloride (DMH) agent carcinogène spécifique du colon.

Hypothèse de mécanisme d'action, établie par comparaison des deux groupes précédents à un groupe contrôle dont l'alimentation est pauvre en graisses.

Résultats (53):

DMH-Induced Tumors[a]

Diet	Corn Oil	Fish Oil	*P* Values[b]
No. of rats	16	15	
Weight at death	470.9 ± 12.3	469.6 ± 9.9	>0.9
Incidence of colorectal tumors	94%	87%	>0.7
Total colorectal tumors	2.88 ± 0.46	1.87 ± 0.39	0.065
Left colon tumors	2.69 ± 0.42	1.73 ± 0.37	0.0499
Total gastrointestinal tumors	3.88 ± 0.63	3.13 ± 0.59	0.185
Gastroduodenal tumors	0.63 ± 0.72	1.0 ± 1.25	>0.5
Rats with small bowel tumors	33%	25%	>0.5
Gross measures of tumor burden			
Rats with metastases	7%	6%	>0.4
Rats with bowel obstruction	20%	6%	>0.4
Rats with tumors >1 ml	13%	6%	>0.4

a: Values are for mean tumors/rat ± SEM.
b: Significance (*p*) calculated by one-tailed *t* test or, in incidence data, Fisher's exact test. Means and SEMs reported are actual values. However, to calculate significance in *t* test, square root transformation of the variables was done to correct for skewness that occurs when *t* test is applied to data sets made up of small integers.

Tableau n° XXIV

Le développement tumoral est inférieur dans le groupe dont l'alimentation est **riche en huiles de poisson** (53).

Bien qu'aucun mécanisme d'action précis n'ait été déterminé lors de cette étude, les auteurs ont émis l'hypothèse suivante : une des différences fondamentales entre les acides gras de la série ω6 et ceux de la série ω3 est **le type et la quantité d'eicosanoïdes** synthétisés (53). Dans les tissus inflammés, endommagés, les péroxydes augmentent la synthèse des prostaglandines issues de l'arachidonate, abondamment présent dans l'organisme lorsque l'apport exogène d'ω6 est important. Celui-ci à son tour produit de nouveaux péroxydes et radicaux oxygènes médiateurs finals de la promotion tumorale pouvant, en plus, induire la synthèse d'une nouvelle génération de prostaglandines (53). Les acides gras de la série ω3 semblent nécessiter des quantités plus élevées d'activateurs hydropéroxyde, et tendent à diminuer l'amplification de l'oxygénation des hydropéroxydes intracellulaires (53). Les taux de péroxydes plasmatiques ont été déterminés dans les deux groupes précédents :

Taux de péroxydes plasmatiques (53)

Plasma Peroxides[a]			
	Control, nmoles/ml plasma	Corn Oil, nmoles/ml plasma	Fish Oil, nmoles/ml plasma
DMH treated	1.02	1.99	0.70
	0.30*	9.92*	1.17
	0.33	48.7*	1.80
Means ± SD	0.55 ± 0.4	20.3 ± 25.1	1.4 ± 0.6
No DMH	1.07	0.96	2.70*
	0.55	1.29	0.60
	21.9	0.56	0.52
Means ± SD	7.84 ± 12.2	0.97 ± 0.35	1.3 ± 1.2

a: Each value is in the average of 3 determinations from a plasma specimen from a single rat except those with *, which are duplicates.

Tableau n° XXV

Les taux sont nettement supérieurs dans le groupe dont l'alimentation est riche en huile de maïs. Aucun lien de cause à effet n'a été établi, étant données les valeurs élevées trouvées dans ce groupe et difficilement interprétables : il semble qu'elles ne soient pas, contrairement à ce qu'avaient pensé au départ Nelson et coll., le reflet exact de la quantité de péroxydes présents dans la muqueuse du colon (53).

La synthèse des prostaglandines issues de l'arachidonate (intermédiaire des ω6), semble avoir un impact important (53).
En effet, l'indométacine, inhibiteur de la cyclooxygénase, inhibe l'induction tumorale tandis que les ω6 l'augmentent (53). Un problème reste à élucider : la plupart des promoteurs tumoraux augmentent le niveau de prolifération de l'épithélium du colon alors que les prostaglandines issues de l'arachidonate le diminuent (53).

Récemment, l'implication des acides gras polyinsaturés de la série ω6 dans la cancérogénèse colorectale, via la **protéïne kinase** C, a été envisagée (29). Des modifications de la teneur de la fraction soluble de cette enzyme ont été constatées suite à l'exposition de muqueuses du colon à l'acide arachidonique et à l'acide linoléïque (études in vivo et in vitro) (29). Or, comme il l'a déjà été mentionné dans le chapitre 3 paragraphe 1.2.2. (page 78) la protéïne kinase C est un important régulateur cellulaire : elle intervient notamment sur les processus de modulation et prolifération cellulaires, deux fonctions très impliquées dans la genèse tumorale (29).

b.- Lindler et coll. ont, en 1991,entrepris une étude intéressante comparant le potentiel cancéreux de quatre types de régimes différents (55) :
Souris + 1,2 - Diméthylhydrazine hydrochloride (DMH)

. Groupe I : Alimentation riche en graisses animales (graisses saturées + graisses monoinsaturées)

. Groupe II : Alimentation riche en huiles végétales (ω6)

. Groupe III : Alimentation riche en huiles de poisson (ω3)

. Groupe IV : Alimentation pauvre en graisses.

Cette étude a abouti aux trois conclusions suivantes (55) :

1.- La valeur du **rapport** Graisses monoinsaturées /Autres graisses (GM/G), est plus importante que la **quantité** de graisses présentes dans le régime. Cette conclusion a été tirée suite à l'observation suivante : l'incidence tumorale est supérieure dans le groupe n°IV par rapport au groupe n°II, or GMIV/GIV = 0,4 et GMII/GII = 0,17.

Composition de l'alimentation des différents groupes (55)

Nutrients, g/100 g	Tallow	% Calories	Safflower	% Calories	Fish oil	% Calories	Low fat	% Calories
Dextrose monohydrate	53.3	42	53.3	42.0	53.3	42.0	69.0	70.0
Casein, vitamin free	18.0	16	18.0	16.0	18.0	16.0	18.0	20.0
Teklad vitamin mix	1.0		1.0		1.0		1.0	
AIN-76 mineral mix	3.5		3.5		3.5		3.5	
Soybean oil	3.5	8	3.5	8.0	3.5	8.0	3.5	10.0
Beef tallow	15.7	34						
Safflower oil			15.7	34.0				
Fish oil					15.7	34.0		
Total cholesterol, mg	58.1		58.1		58.1			
Total N-6 polyunsaturates	3.5	8	14.3	32.0	3.8	8.5	2.0	6.0
Total saturates	8.1	18	2.0	4.5	5.3	12.0	0.5	1.5
Total monounsaturates	7.5	17	2.8	6.0	5.2	12.0	1.0	3.0
Total N-3 polyunsaturates	0.0	0	0.0	0.0	4.4	10.0	0.0	0.0
		G_I		G_{II}		G_{III}		G_{IV}
Total calories	411		411		411		321	

a: Composition of fats determined by Don Lin, Div. of Nutrition, Oregon Health Sciences University (Portland, OR). Soya = soybean oil, Saffola = safflower oil, and MaxEPA = fish oil.

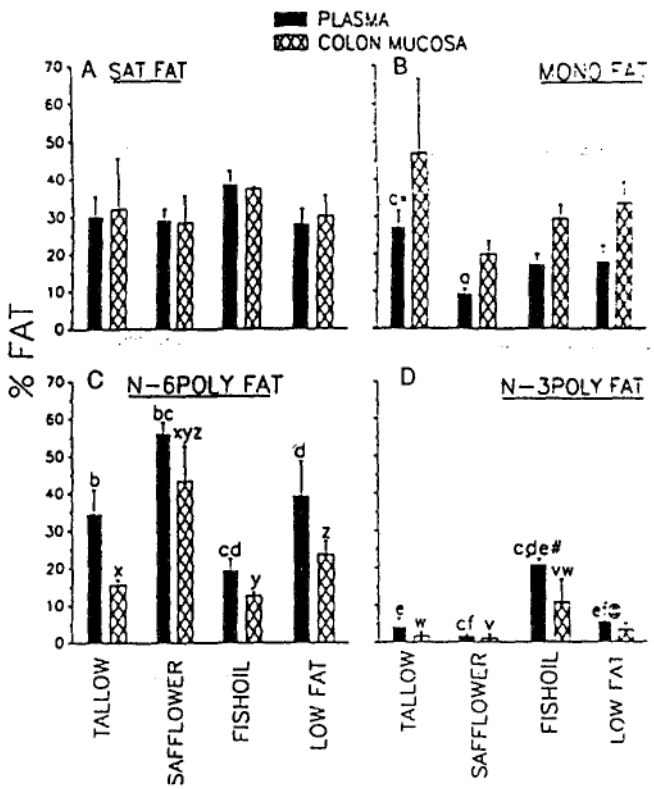
Tableau n° XXVI

2.- **La distribution des différents acides gras** dans le plasma et au niveau de la muqueuse du colon **n'est pas la même**, ce qui implique **des cinétiques différentes** ou **des phénomènes de compétition** au niveau des sites membranaires (55) :

==> Les acides gras saturés présents dans l'alimentation n'influent ni les taux plasmatiques ni la teneur au niveau du colon (55).

==> Les taux d'acides gras polyinsaturés et monoinsaturés plasmatiques et intestinaux varient selon les quantités présentes dans l'alimentation (55).

Distribution des différents AG dans le plasma et la muqueuse du colon (55)



Distribution of fats in plasma and colon mucosa of treated groups: A, saturated fat; B, monounsaturated fat; C, N-6 polyunsaturated fat; and D, N-3 polyunsaturated fat. Data on control groups not shown, but significance by two-tailed, unpaired Student's *t* test is indicated. Fat percentages in treated mice were compared by ANOVA and Tukey's test. For plasma: a, $p < 0.005$, tallow vs. safflower oil; b, $p < 0.05$, tallow vs. safflower oil; c, $p < 0.005$, safflower oil vs. fish oil; d, $p < 0.05$, fish oil vs. low fat; e, $p < 0.005$, tallow vs. fish oil; f, $p < 0.05$, safflower oil vs. low fat. For colon mucosa: v, $p < 0.05$; safflower oil vs. fish oil; w, $p < 0.05$, tallow vs. fish oil; x, $p < 0.005$, tallow vs. safflower oil; y, $p < 0.005$, safflower oil vs. fish oil; z, $p < 0.05$, safflower oil vs. low fat; *#@, $p < 0.05$, control vs. treated.

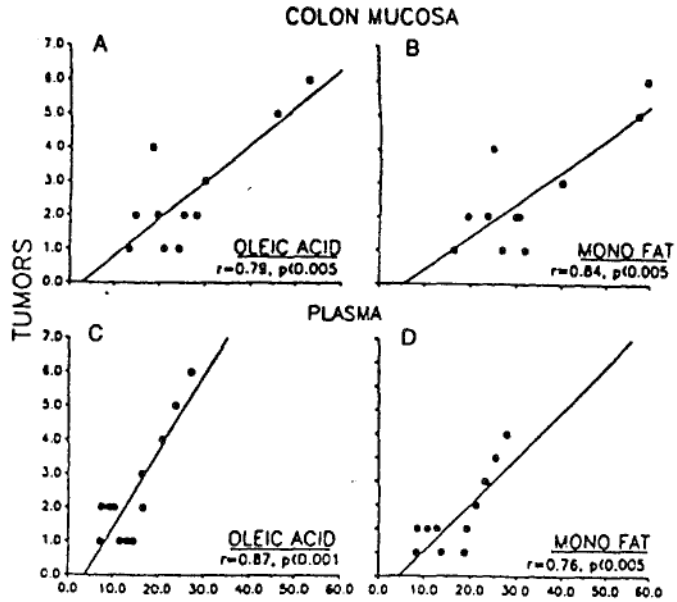
Figure n°51

3.- Concernant **l'influence des taux plasmatiques et intestinaux** des différents types d'acides gras sur la production tumorale :

=> aucune corrélation n'existe avec les graisses saturées (55)

=> une relation linéaire existe entre taux plasmatiques et intestinaux d'acides gras monoinsaturés, notamment acide oléïque, et production tumorale (55).

Relations linéaires entre tumeurs et taux d' acide oléïque ou AGMS dans le plasma et la muqueuse du colon (55)



Linear relationships between tumors and oleic acid or monounsaturated fat of plasma and colon mucosa. Equations for lines: A, plasma oleic acid vs. tumors, $-0.86 + 0.22x = y$; B, plasma monounsaturated fat vs. tumors, $-0.91 + 0.20x = y$; C, colon oleic acid vs. tumors, $0.26 + 0.10x = y$; D, colon monounsaturated fat vs. tumors, $-0.84 + 0.10x = y$.

Figure n° 52

=> Aucune relation n'a été mise en évidence pour les acides gras de la série ω6, notamment l'acide linoléïque (55).
=> Une corrélation négative existe entre acides gras polyinsaturés ω3, notamment l'acide eicosapentaénoïque et la production tumorale : ils sont inversement associés aux nombres de tumeurs (55).

c.- Newberne et Nauss, font partie de ceux pour qui les graisses alimentaires n'ont pas **d'influence** significative dans la cancérogénèse colorectale. Ils ont en effet démontré en 1986, que l'apport exogène d'acides gras aussi bien sur le plan qualitatif que quantitatif était un paramètre mineur dans la génèse de ces tumeurs (29).

1.3.2.2.- Etudes chez l'homme

L'implication des graisses polyinsaturées dans la cancérogénèse colorectale est difficile à démontrer à l'échelle humaine. Les études traitent surtout **de l'effet néfaste des graisses saturées et de la consommation excessive de lipides**.
Les investigations entreprises à ce sujet ont abouti aux résultats suivants :

a.- Consommation de graisses polyinsaturées et risque accru de cancer du colon

Trois hypothèses ont été émises :

a.- L'absorption de graisses polyinsaturées provoquerait des réactions de péroxydation membranaire et la production de lipides péroxydés à potentiel toxique élevé (16).

b.- Une production importante de PGE2 est constatée dans les vaisseaux qui draînent la tumeur (56) : les acides gras de la série ω6, notamment l'acide arachidonique,

stimuleraient cette production favorisant ainsi prolifération et dissémination tumorales ; au contraire les acides gras de la série ω3 l'inhiberaient (56).

c.- Il a été enfin récemment prouvé que les concentrations en acide arachidonique (ω6) et en acide docosahexaènoïque (ω3) sont augmentées au sein des tumeurs colorectales (57). La comparaison de ces taux chez des patients atteints à ceux issus de personnes non malades, a donné les résultats suivants (57):

- (Ac arachidonique) cancéreux : 0,703 mg/g
- (Ac arachidonique) non cancéreux : 0,603 mg/g
- (Ac docosahexanoïque) cancéreux : 0,211 mg/g
- (Ac docosahexanoïque) non cancéreux : 0,148 mg/g.

Cette augmentation pourrait résulter :

- d'une péroxydation lipidique réduite, témoin d'une croissance cellulaire accélérée (57)
- d'une activation des enzymes "désaturases" à partir de l'acide linoléïque et de l'acide linolénique entraînant une production accrue de prostaglandines et dérivés (57). Une consommation élevée de graisses polyinsaturées pourrait entretenir ce processus et ainsi favoriser le développement tumoral (57)

b.- Consommation de graisses polyinsaturées et risque plus faible de cancer du colon

Les études de populations migrantes prouvent, en général, que dans les pays où **la consommation de produits d'origine marine est importante, des taux plus faibles du cancer du colon** sont constatés : les populations japonaises sont souvent citées. Ainsi, la fréquence de ce cancer est six fois plus élevée au sein de la deuxième génération de japonais ayant migré en Amérique du Nord par rapport à celle au niveau de l'Archipel : la diminution de la consommation de poisson, avec l'occidentalisation de leur régime alimentaire, est responsable en partie de cette augmentation (22).

Wille et coll. ont d'autre part constaté, lors d'une étude comparant l'incidence du cancer du colon chez des femmes consommant uniquement de la viande à celle de femmes consommant uniquement du poisson, que le nombre de cas est 0,059% supérieur lors d'un régime hypercarné (58). Le taux de mortalité est plus faible dans le groupe où la consommation de poisson prime : 101,091 décès/an contre 103,754 dans l'autre groupe (58).

Cette étude a abouti aux conclusions suivantes :

=> la composition en graisses des aliments, notamment le rapport

$$r = \frac{\text{Graisses polyinsaturées}}{\text{Graisses saturées}}$$

serait à l'origine de ces différences dans les résultats (58).

Ex. : $r = 0,1$ dans la viande de boeuf

$r = 0,7$ dans la viande de poulet

$r > 1$ dans le poisson.

Plus **la teneur en graisses saturées est importante plus le risque est grand**.

Age - Adjusted Relative rixk of Colon Cancer According to Quintile of Consumption of Red Meat, Comsumption of chiken and Fish, and the ratio between them (51)

Variable	1	2	3	4	5	χ for Trend (P Value)
Red meat† (g/day)	<59	59–83	84–105	106–133	≥134	
Cases	25	27	28	26	44	
Person-years	97,680	100,565	100,299	100,402	111,879	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.16 (0.67–1.99)	1.25 (0.73–2.13)	1.13 (0.65–1.97)	1.77 (1.09–2.88)	+2.20 (0.03)
Chicken and fish‡ (g/day)	<22	22–28	29–40	41–64	≥65	
Cases	38	29	39	19	25	
Person-years	99,641	102,400	103,950	102,489	102,345	
Relative risk (95% CI)	1.0	0.75 (0.46–1.22)	0.99 (0.63–1.54)	0.47 (0.27–0.81)	0.56 (0.34–0.92)	−2.63 (0.009)
Ratio of red meat to chicken and fish	<1.2	1.2–2.0	2.1–3.2	3.3–5.1	≥5.2	
Cases	22	26	27	29	46	
Person-years	101,091	100,999	103,016	101,965	103,754	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.33 (0.75–2.37)	1.43 (0.80–2.54)	1.60 (0.90–2.83)	2.49 (1.50–4.13)	+3.47 (0.0005)

*The analyses excluded 292 women who ate no red meat, chicken, or fish, because the ratio would have been undefined. CI denotes confidence interval.

†Red meat included beef, pork, or lamb as a main dish (steak, roast, or ham, for example); beef, pork, or lamb as a sandwich or mixed dish (stew, casserole, or lasagna, for example); hamburger; hot dogs; preserved meats (sausage, salami, or bologna, for example); and bacon. The intake of red meat was adjusted for total energy intake by regression analysis to 6700 kJ (1600 kcal) per day.

‡Chicken and fish include chicken with skin, chicken without skin, and fish. The intake was adjusted for total energy intake by regression analysis to 6700 kJ (1600 kcal) per day.

Tableau n° XXVII

=> Une consommation plus importante de poisson est recommandée pour diminuer incidence et mortalité de telles tumeurs (58).

=> Aucun lien n'a été établi entre graisses végétales et risque du cancer du colon (58) : l'acide linoléique notamment n'augmente pas ce risque.

Deux études européennes (Tuynas et coll. 1987 ; Macquart-Moulin et coll. 1991), révèlent que les graisses végétales seraient inversement liées à l'incidence de ce cancer

(51). Souvent consommées en plus faible quantité par rapport aux graisses d'origine animale leur implication est, il est vrai, difficile, à démontrer.

c.- Consommation de graisses polyinsaturées et cancer du colon : risque néant

Lors d'une étude d'analyse de corrélations internationales, Hursting et coll. (1990) ont affirmé que :

- **les graisses saturées** influencent l'incidence de nombreuses tumeurs, dont celles du colon (25)
- **les graisses polyinsaturées** ne sont en aucun cas associées aux tumeurs colorectales (25).

1.4.- Conclusion

Aspects **quantitatifs et qualitatifs** de la consommation de graisses, sont deux paramètres importants de la cancérogénèse colorectale :

- Une **quantité élevée** de graisses alimentaires consommées accroît ce risque.
- **Les graisses polyinsaturées** de la série ω3 auraient **un effet protecteur** dans la plupart des études, in vivo, humaines et animales.
- L'effet des graisses polyinsaturées de la série ω6 n'a pas encore été clairement élucidé.
- **Les graisses saturées** sont le **facteur de risque majeur** associé à ce cancer.

Une hygiène alimentaire s'impose dans l'objectif de ralentir la progression du cancer du colon : **diminuer la consommation de corps gras en général, privilégier les produits marins et les fibres inversement corrélées à l'incidence de ce cancer** (22 ; 25 ; 51; 58).

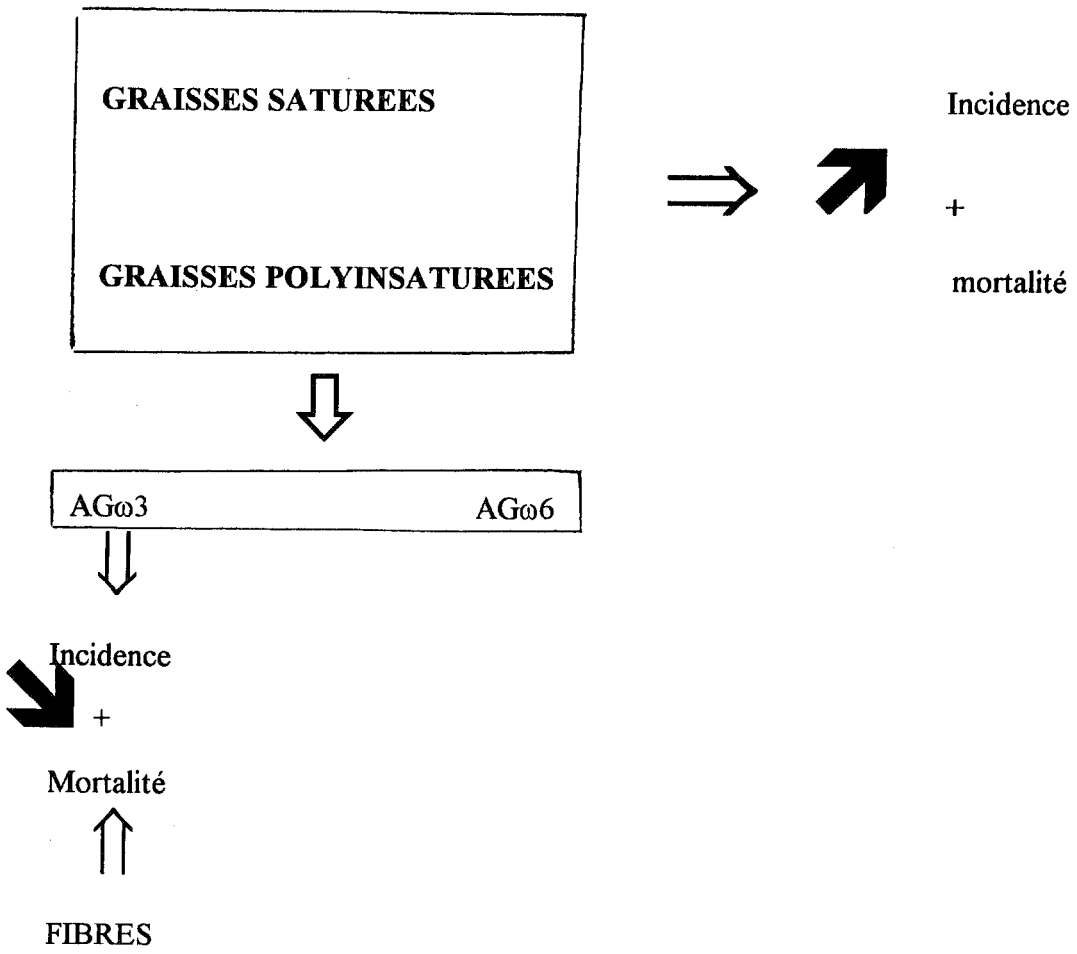

GRAISSES SATUREES
GRAISSES POLYINSATUREES
Incidence
+
mortalité
AGω3
AGω6
Incidence
+
Mortalité
FIBRES

Figure n° 53

2.- CANCER DU PANCREAS (pancréas exocrine)

2.1.- Epidémiologie et étiologie

Durant les trente dernières années, la mortalité due au cancer du pancréas a doublé chez l'homme et augmenté de 50% chez la femme (INSERM). Il s'agit du seul cancer pour lequel les chances de survie dans les cinq années qui suivent son diagnostic ne représentent que 3 à 4% des cas (20). Sa fréquence prédomine entre 50 et 60 ans. Cette évolution, liée au pronostic très défavorable de la maladie, pousse à en rechercher les principaux facteurs favorisants : **tabac, antécédents médicaux, expositions professionnelles et alimentation** sont les plus impliqués.

Dans le domaine alimentaire, la consommation importante **de viande et de graisses animales** est souvent associée à un risque accru de cancer du pancréas (59) : il est d'ailleurs considéré actuellement comme le cancer "lipido-dépendant" le plus létal (20). Malheureusement, les études sur ce sujet arrivent en second plan, loin derrière celles du cancer mammaire et du cancer du colon (20).

2.2.- Expérimentation animale

D'une manière générale, l'augmentation de la consommation d'huile de maïs entraîne une augmentation du développement de nodules cellulaires prénéoplasiques atypiques au niveau des acini, et de carcinomes pancréatiques, chez des rats porteurs de tumeurs chimiquement induites (60).

Au contraire, l'huile de "menhaden" riche en acides gras de la série ω3, diminue le dévelopement de ces lésions, comparée à l'huile de maïs, riche en acides gras de la série ω6, apportée en quantité égale (20% de l'apport alimentaire total) (60). Cet effet

inhibiteur semble être dû principalement à une **altération du métabolisme des prostaglandines** : plusieurs études de modèles animaux ont prouvé que l'apport d'inhibiteurs chimiques des cyclooxygénases inhibe la génèse de ces tumeurs (60). Des investigations plus poussées ont montré que l'acide eicosapentaènoïque composant majeur de l'huile de "menhaden" est un puissant inhibiteur de ces systèmes enzymatiques (60).

O'Connor et coll., Rockwell et coll. ont entrepris en 1989 une étude intéressante concernant l'influence quantitative et qualitative des acides gras polyinsaturés sur la cancérogénèse pancréatique (60). Deux expériences ont été menées parallèlement chez des rats porteurs de tumeurs chimiquement induites par l'azasérine.

Méthode

Expérience a (60)

Aspect quantitatif : suivi de la réponse pancréatique après variation du ratio AGω3 alimentaires / AGω6 alimentaires pendant les quatre mois qui ont suivi l'induction tumorale.

Variations du ratio AGω3alimentaires / AGω6alimentaires (60)

The fat totaled 20% by weight and was either corn oil, menhaden oil, or a combination in varying amounts. The varying amounts in percents were the following:									
Corn oil:	20	19	17	15	10	5	3	1	0
Menhaden oil:	0	1	3	5	10	15	17	19	20
Total:	20	20	20	20	20	20	20	20	20
$\omega 3/\omega 6$ (ratio):	0.01	0.03	0.09	0.16	0.41	1.2	1.9	3.9	7.0

Tableau n° XXVIII

Expérience b (60) :

Aspect qualitatif : suivi de la réponse pancréatique après apport d'huile de "menhaden" et huile de maïs.

Quatre groupes ont été étudiés :

. Groupe I : Rats + 20% huile de "menhaden" pendant 4 mois.

. Groupe II : Rats + 20% huile de maïs pendant 4 mois.

. Groupe III : Rats + 20% huile de maïs pendant 2 premiers mois.
Rats + 20% huile de "menhaden" pendant 2 mois suivants.

. Groupe IV : Rats + 20% huile de "menhaden" pendant 2 premiers mois
Rats + 20% huile de maïs pendant 2 mois suivants.

Résultats :

Expérience a :

1.- Développement des nodules (60)

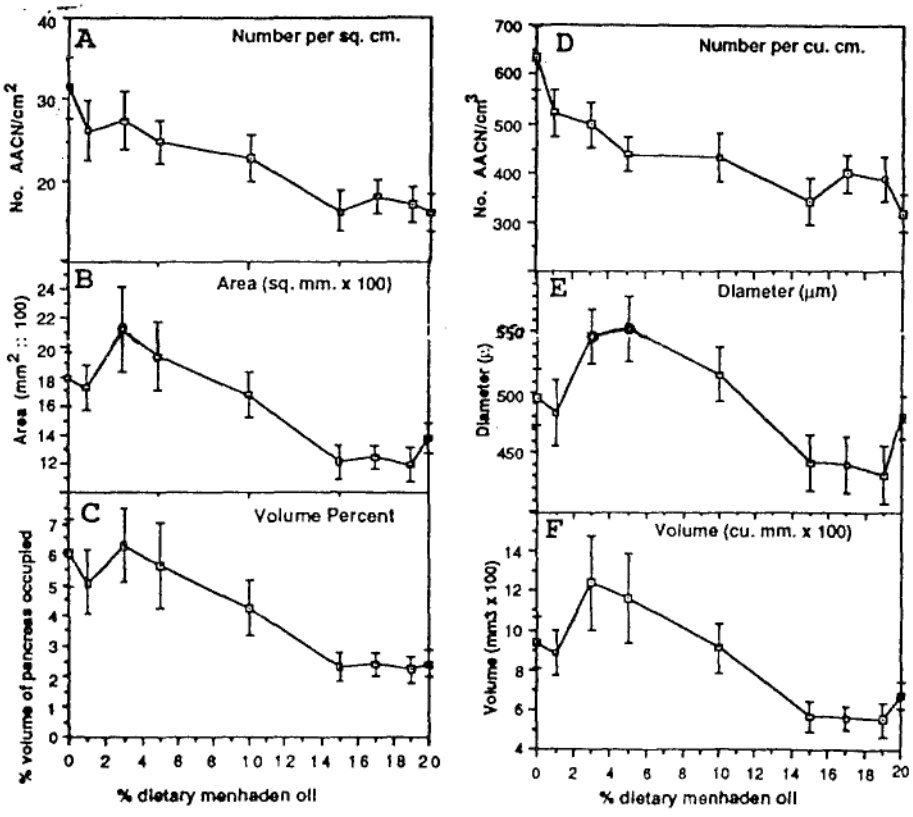


Figure n°54

Comme le montre la figure précédente, l'augmentation du ratio AGω3/AGω6 entraîne :

. une diminution du nombre de nodules cellulaires prénéoplasiques atypiques au niveau des acini/cm^3 (60)

. une diminution du volume pancréatique, exprimé en %, occupé par ces mêmes nodules (60).

. une diminution du diamètre des nodules (60).

Considérant le volume pancréatique occupé par les nodules (%) comme index du développement nodulaire, un apport minimum de 5% d'huile de maïs, correspondant à l'apport de 3% d'acides gras essentiels (acide linoléïque), est nécessaire pour augmenter de manière significative la réponse (60). Donc, une teneur en huile de poisson supérieure à 75% de l'apport total en graisses ne l'augmente pas (60).

2.- Eicosanoïdes (60)

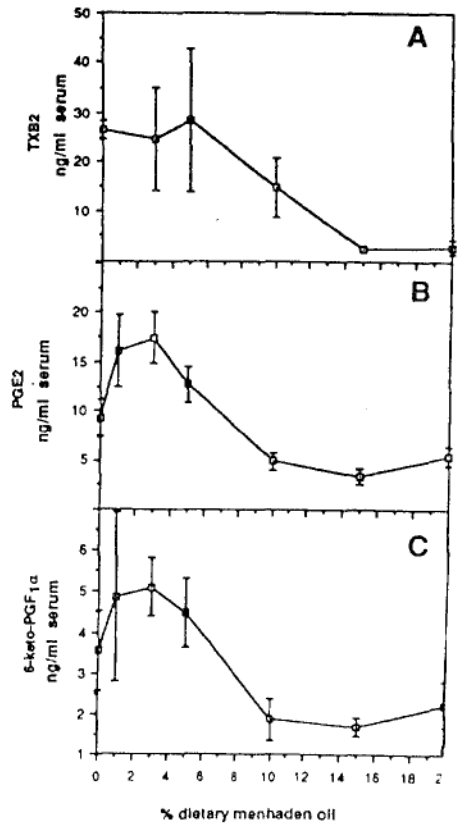


Figure n°55

Comme attendu, les taux de thromboxane A_2, prostaglandines PGE2 et 6-Kéto-PGF1α diminuent de façon significative comme le ratio AGω3/AGω6 augmente. L'hypothèse d'un lien entre le développement des nodules et le métabolisme des eicosanoïdes a été émise, mais aucun mécanisme précis n'a été établi (60).

D'autre part, l'obtention d'une réponse biphasique dans la synthèse de PGE2 et 6-kéto-PGF1α similaire à celle du développement du diamètre des nodules laisse à penser qu'un lien étroit existe entre ces deux paramètres, plutôt qu'entre les précédents (60).

==> Les valeurs extrêmes d'huile de maïs correspondent à des taux faibles de prostanoïdes,

==> L'huile de maïs représentant 75% à 80% de l'apport alimentaire total correspond à des taux maxima de prostanoïdes.

. *Expérience b*

Cette expérience confirme les résultats obtenus au cours d'études antérieures : le **type** de graisses consommées influence aussi le développement des lésions prénéoplasiques (60).

Développement des lésions prénéoplasiques en fonction du rapport huile de maïs / huile de "menhaden"(60)

Corn oil/ menhaden oil	No. of AACNs/cm^3	AACN diameter	% volume of pancreas occupied by AACN
20/0	632 ± 234[a]	496 ± 91[a]	6.01 ± 4.23[a]
0/20	318 ± 151[b]	438 ± 63[a]	2.37 ± 1.48[b]
CO → MO†	344 ± 175[b]	465 ± 70[a]	2.44 ± 2.11[b]
MO → CO‡	453 ± 244[a,b]	513 ± 103[a]	5.37 ± 4.70[a,b]

*Values = means ± SEM. Different superscript letters indicate that means within columns are different at $P < .05$.
†Group switched from 20% corn oil diet to 20% menhaden oil diet.
‡Group switched from 20% menhaden oil diet to 20% corn oil diet.

Tableau n° XXIX

Variations de poids en fonction du rapport huile de maïs / huile de "menhaden"(60)

Corn oil/menhaden oil	No. of animals	Weight (g)†	
		Body	Pancreas
20/0‡	14	593 ± 17	1.38 ± 0.04
0/20‡	15	560 ± 14	1.35 ± 0.05
CO → MO§	14	564 ± 9	1.38 ± 0.06
MO → CO¶	13	583 ± 21	1.35 ± 0.04

*No significant differences ($P > .05$) were noted.
†Values = means ± SEM.
‡Data on groups 20/0 and 0/20 are from table 3 and are provided for comparison.
§Group switched from 20% corn oil diet to 20% menhaden oil diet.
¶Group switched from 20% menhaden oil diet to 20% corn oil diet.

Tableau n° XXX

Une légère diminution pondérale est observée dans le groupe où la consommation d'huile de "menhaden" prime (4%), parallèle à une diminution du développement nodulaire (60%) (60).

Deux hypothèses ont été émises :

=> la réduction pondérale est responsable des effets de l'alimentation sur le développement tumoral. Cette interprétation est souvent évoquée devant de tels résultats, excluant le concept de causalité lié à un type précis d'aliments (60).

=> la consommation d'huile de "menhaden", responsable de la réduction pondérale est à l'origine de nombreux autres effets physiologiques et biochimiques dont l'une des conséquences est l'inhibition du développement des lésions prénéoplasiques pancréatiques (60). Cette hypothèse est la plus probable.

Remarque :

La modification qualitative du régime, deux mois après l'induction tumorale influence notablement l'évolution tumorale (résultats des deux derniers groupes).

Quantité et type de graisses consommées sont donc deux paramètres indissociables dans la cancérogénèse pancréatique.

Récemment, une étude portant sur deux modèles animaux différents est venue compliquer les résultats précédents : il semble en effet, que selon le modèle étudié, les conséquences ne soient pas les mêmes (29) :

=> Modèle a : Nodules cellulaires au niveau des acini et carcinomes, chimiquement induits chez des rats par l'azasérine

=> Modèle b : adénocarcinomes induits chimiquement par la N-nitroso-bis (2-oxopropyl) amine chez des hamsters.

Dans le premier modèle, une potentialisation de la cancérogénèse est observée chez les rats dont l'apport en huile de maïs est élevé ; par contre aucun effet n'est constaté chez ceux recevant une quantité importante d'huile d'arachide hydrogénée (29).
Dans le deuxième modèle, huile de maïs et graisse de boeuf augmentent la cancérogénèse : des taux plus importants d'adénocarcinomes avancés sont toutefois observés avec la graisse de boeuf (29)

Enfin, une des dernières hypothèses envisagées, est l'implication des graisses dans ce type de tumeurs par l'intermédiaire de la **protéine kinase** C (29). L'étude, in vitro, de cellules d'acini pancréatiques extraites d'hamsters ayant une alimentation riche en huile de maïs (20,5%) a abouti à une augmentation de la teneur en cette entité enzymatique (28). Aucune modification n'est constatée chez les mêmes cellules extraites de rongeurs dont l'alimentation est pauvre en huile de maïs (4,3%) (29).

2.3.- Etudes épidémiologiques

Devant la pauvreté des études et par conséquent des résultats, le lien entre graisses polyinsaturées et cancérogénèse pancréatique, à l'échelle humaine, n'a pas encore été vraiment démontré.

Les scientifiques se basent pour l'instant sur les résultats suivants :
==> Esquimaux du Groënland et de l'Alaska dont l'alimentation est traditionnellement riche en produits d'origine marine, donc en acides gras ω3, ont un taux de cancer pancréatique plus faible par rapport aux populations occidentales. Ces populations consomment, d'autre part, peu d'huiles végétales riches en acides gras ω6. Le rapport AGω3alimentaires/AGω6 alimentaires élevé est l'une des explications possibles de cette incidence plus basse (60).

==> L'implication de la cholécystokinine hormone pancréatique, dont l'une des fonctions est notamment de stimuler les cellules des acini, est l'hypothèse émise par Beardshall et coll. en 1989 pour expliquer l'effet des graisses polyinsaturées dans la promotion des tumeurs pancréatiques. Ils ont en effet, démontré, lors de leur étude portant sur 6 volontaires normaux, que les graisses insaturées sont de plus puissants stimulants de la libération de la cholecystokinine que les graisses saturées, et les ont donc davantage impliquées dans la genèse de ces tumeurs (61).

2.4.- Conclusion

De plus amples investigations s'imposent aussi bien à l'échelle humaine qu'à l'échelle animale. Les quelques publications traitant de ce sujet ne permettent aucune conclusion, faute de résultats insuffisants.

3.- CANCER DE L'OESOPHAGE

Le cancer de l'oesophage présente des variations d'incidence extraordinaire : rare dans la grande majorité des pays (x=5 pour 100 000 habitants), il reconnait des îlots d'incidence très marquée atteignant plus de 200 pour 100 000 habitants (63).

La France présente le redoutable privilège d'être une région du monde où le cancer de l'oesophage est fréquent, avec une incidence de 29,9 pour 100 000.(63)

Cancer de l'oesophage dans le monde (63)

Taux standardisés pour 100 000 habitants.

Chine (Nord)	211,2
Afrique du Sud (Transkei)	152,1
Iran (Gonbad)	108,8
URSS (Kazakstan)	47,8
France (Calvados)	29,9
Brésil (Porto Allègre)	26,3

Tableau n° XXXI

Ces régions disséminées sur toute la surface du globe présentent des caractéristiques ethniques et culturelles extrêmement variées, reflétant le caractère **multicausal** de cette pathologie (63). Dans les pays à hauts risques (Afrique et Asie), l'alcool et le tabagisme jouent un rôle prédominant. Par contre, les effets d'un régime alimentaire réduit ou déséquilibré, souvent mis en évidence dans ces zones, demeurent mal connus (16) : aucun facteur alimentaire carcinogène directement responsable n'a été identifié.

L'implication des acides gras polyinsaturés dans le cancer de l'oesophage n'a pas été, à ce jour, démontrée. Des chercheurs russes ont cependant constaté, que les besoins en acides gras polyinsaturés de patients porteurs de tumeurs oesophagiennes, et ayant subi une intervention chirurgicale lourde au niveau de l'oesophage augmentent (64).

Elle entraîne un épuisement des réserves endogènes suite à une mobilisation importante de ces acides gras à partir des lipides corporels : par exemple le taux d'acide arachidonique libre est multiplié par deux.

4.- CANCER DE L'ESTOMAC

L'inégale répartition géographique du cancer de l'estomac et sa diminution de fréquence, surtout dans les pays à faible incidence (exemple : U.S.A., France) et chez les jeunes, sont encore en quête d'explications définitives (59).

La mortalité pour 100 000 habitants est cinq fois plus importante au Japon (66,7), Chili (56,5), Autriche (40), Finlande (35,7) qu'aux U.S.A. (blancs8,5), en Australie (15,6), en Nouvelle Zélande (16,5) (65). D'autre part, au sein d'un même pays, la fréquence varie selon les races : aux USA par exemple, on note une diminution de la fréquence chez les blancs américains. Fréquence constante chez les noirs de ce même pays (65).

Enfin, le risque augmente avec l'âge : il est multiplié par 10 entre 45 et 65 ans ; ce facteur est également corrélé avec le sexe (65) :

avant 55 ans sexe ratio : 1

à 55 ans sexe ratio : 2

après 65 ans sexe ratio : 1,4

Comme pour tous les cancers digestifs, **les habitudes alimentaires** sont étroitement liées à l'incidence de cette pathologie : parmi les facteurs de risque majeurs, figurent la consommation élevée **de viande et poisson fumés.** Leur richesse en hydrocarbures aromatiques polycycliques et en graisses polyinsaturées favorisent la cancérogénèse gastrique. **Les taux élevés d'acides gras polyinsaturés** seraient notamment à l'origine de réactions de péroxydation provoquant :

=> des dégâts tissulaires, in situ, importants (59)

=> la production de produits péroxydés toxiques (59)

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions gastriques (66). Leur implication dans la croissance de cellules de carcinome gastrique

humain (lignée Kato III) a donc été étudiée (66 ; 67) : PGE2, PGF2α et PGE1, ont un rôle inhibiteur obtenu grâce à la stimulation de la production d'AMPc via un processus guanosine triphosphate dépendant (66 ; 67). Les acides gras polyinsaturés étant des précurseurs de ces prostanoïdes, leurs effets sur la croissance des cellules tumorales gastriques n'est pas à exclure par le biais de ces prostaglandines.

AGω6

⇓

Acide dihomo δ linolénique ⇒ PGE1

⇓ ⇒ ↑ AMPc

Acide Arachidonique ⇒ PGE2 et PGF2 ⇓

↓ Croissance

cellules tumorales

CONCLUSION

Les relations **graisses alimentaires** et **cancer** sont significatives : il y a en faveur de cela un certain nombre d'arguments à la fois expérimentaux et cliniques. Aussi, beaucoup de points demeurent encore obscurs quant aux **corrélations exactes** et aux **mécanismes biochimiques mis en jeu**, d'où une difficulté de conseil sur le plan diététique.

Il ressort cependant que :

- Selon **la quantité et le type de graisses** consommées les conséquences ne soient pas les mêmes.
- Une **réduction** de la consommation des **graisses saturées** soit fortement conseillée.
- Les **graisses polyinsaturées de la série ω3** devraient être consommées en **plus grande quantité**.

La cancérogénèse étant un processus multifactoriel, j'insisterai aussi sur les paramètres suivants :

=> LA SENSIBILITE INDIVIDUELLE : d'un individu à un autre, selon les circonstances, l'effet délétère n'est pas le même.

=> LE TYPE D'ALIMENTS CONSOMMES AU COTE DES GRAISSES :

1.- **Les fibres alimentaires (68)** : pectine, lignigne, cellulose et hemicellulose. D'une part elles stimulent **le péristaltisme intestinal** et permettent ainsi une élimination plus rapide des substances cancérogénès. D'autre part, grâce à leur pouvoir **d'absorption important,** elles sont capables d'absorber les sels biliaires permettant l'élaboration de substances cancérogénes chez les personnes dont le régime alimentaire est riche en graisses.

2.- **Les vitamines (69)** .Certaines ont, en effet, un rôle préventif vis-à-vis du cancer :

- **La vitamine A** (RETINOL) : elle joue un rôle important dans le contrôle de la différenciation des cellules épithéliales et le développement de la malignité au niveau des tissus épithéliaux. Elle possède d'autre part, d'importantes **propriétés antioxydantes** (69).

- **La vitamine C** (ACIDE ASCORBIQUE), grâce à son pouvoir antioxydant (69).

- **La vitamine E** (TOCOPHEROL), grâce à ses propriétés antioxydantes et antimitogènes (69).

3.- **Les oligoéléments** (70)

- Iode

- Fer

- Zinc

- Sélenium : consommé à petites doses, il agit en synergie avec la vitamine E. Il possède en effet des propriétés **antioxydantes** et participe à la réparation des **dommages** au niveau du matériel génétique (ADN).

4 - Le mode d'utilisation des graisses (71) : cuisson (surchauffage) et mode de cuisson (friture...) sont en effet en partie impliqués dans la formation de substances mutagènes.

Afin de réduire, dans les années à venir, la fréquence de cette maladie si redoutable, chacun doit veiller à **éviter les erreurs** qui peuvent favoriser son éclosion. Ainsi, la prévention ne consiste pas uniquement **à éliminer** les substances cancérogènes mais dépend aussi d'**un choix judicieux** des aliments. Sachez que **tout déséquilibre alimentaire**, à la longue, **est nocif**, même si dans l'immédiat il ne provoque pas d'altérations évidentes de la santé.

BIBLIOGRAPHIE

1.- D.K. GRANNER, P.A. MAYES, R.K. HURRAY, V.W. RODWELL

HARPER : Précis de biochimie.

7ème édition, 1989, p. 147-148.

2.- D.K. GRANNER, P.A. MAYES, R.K. HURRAY, V.W. RODWELL

HARPER : Précis de biochimie.

7ème édition, 1989, p. 236-237.

3.- D.K. GRANNER, P.A. MAYES, R.K. HURRAY, V.W. RODWELL

HARPER : Précis de biochimie.

7ème édition, 1989, p. 233.

4.- PASCAUD M., BROWARD C.,

Acides gras polyinsaturés essentiels, besoins nutritionnels, équilibre alimentaire.

Cahier nutritionnel diététique. XXVI, 3, p. 185-191.

5.- Peter C Weber

Modification of the arachidonic acid cascade by long chaine ω3 fatty acids

Galli C simopaulos AP (eds) : dietary ω3 and ω6 fatty acids : :biological effects and nutritional essentiality

New York Plenum Publishing, 1989, p.201-210

6.- L. ALBERT,

Lehninger : principes de biochimie.

2ème édition, 1989, p. 759-760.

7.- L. ALBERT,

Lehninger : principes de biochimie.

2ème édition, 1989, p. 583-611

8.- L'essentiel sur les AGPI

Astra-Calvé : Information lipodiététique, la nutritioin en bref.

1989, p. 1-28.

9.- L. ALBERT,

Lehninger : principes de biochimie.

2ème édition, 1989, p. 304-315.

10.- LACRONIQUE Jean-François

Cancers et cancers.

La santé de l'homme.

n°308, novembre-décembre 1993, p.II-XXI.

11.- CONDAT Françoise

Sommes-nous programmés pour certains cancers ?

Fondamental.

n°59, jan. 1993, p.8-13.

12.- D. ROQUIER Charles

Les cancers en 1992.

Actualités pharmaceutiques.

N°301, sept. 1992, p. 36-49.

13.- G. HERAUD, CH. MAILLARD, M.S. BILLAUX

Alimentation et cancer : cancérogénèse.

Diététique du praticien.

1991, chapitre 34, p. 253-254.

14.- Thomas E. MOON, Marc S. MICCOZZI

Investigating the role of micronutrients.

Nutrition and cancer prevention

1989, p. 14-18.

15.- Jean-Paul LEBOURGEOIS

Facteurs étiologiques et cancérogénèse.

Encyclopédie de l'étudiant en médecine

MEDSI/Mc GRAW-HILL

1989, p. 25-30.

16.- J. BONNETERRE, Ph. VENNIN

Facteurs de risque.

Prévention et diagnostic des cancers, B. Hoenni et M. Tubiana

Ed. Flammarion, 1989, p. 147-150.

17.- GERARD J.P., BODIN J.Y., CLAVEL M.

Cancérologie pour le praticien

SIMEP SA

1986, p. 21.

18.- Dr. A. et G. AROKA

Le médical du XXème siècle : CANCEROLOGIE

1971, vol.5, chap. 22, p. 1598-1628.

19.- F. HATTON, M.H. BOUVIER-COLLE, L. MANJOL, G. PAVILLON

Mortalité en France en 1982.

Document INSERM. Service d'informations sur les causes de décès.

Juin 1984, p. 71-77.

20.- Léonard A. COHEN

Lipids in cancer : an introduction.

LIPIDS

1992, vol. 27, n°10, p. 791-792.

21.- Hans F. STICH

Carcinogens and mutagens in the environnement

Food Products

1982, vol. I, p. 32-37.

22.- Sylvia VAISMAN

Cancers : les aliments soupçonnés.

Science et Avenir

n°523, septembre 1990, p. 32-33.

23.- D. RUDMAN, ME COHAN

PUFA and the health of the elderly

World Rev. Nutr. Diet

1991, vol. 66, p. 143-160.

24.- Kent L. ERICKSON (Ph. D.), Neil E. HUBBARD (Ph. D.)

Dietary fat and tumor metastatis

Nutr. Rev.

Jan 1990, vol. 48, n°1, p. 6-14.

25.- Kenneth K. CARROLL (Ph. D.)

Lipids and Cancers.

Evaluation of publicly available scientific evidence regarding certain nutrient disease relationships.

FDA Contract n°223-88-2124, Task order # 9

Décembre 1991, p. 1-29.

26.- Kenneth K. CARROLL

Dietary fats and cancar

Am. J. Clin Nutr.

1991, 53, p. 1064 S-1067 S.

27.- Rashida A. KARMALI

Dietary ω3 and ω6 fatty acids in cancer

Galli C simopaulos AP (eds) : dietary ω3 and ω6 fatty acids : biological effects and nutritional essentiality,

New York Plenum Publishing, 1989, p. 351-359.

28.- Julie CORLISS

Seafood fatty acids may lower cancer risk (news)

I. Natl Can. Inst

Oct. 1989, 81(20), p. 1530-1531.

29.- Diane F. BIRT (Ph. D.)

The influence of dietary fat on carcinogenesis : lessons from experimental models

Nutr. Rev.

Jan. 1990, vol. 48, n°1, p. 1-5.

30.- M.J. RICHARD

Pouvoir antioxydant Se et Zn : intérêt d'une supplémentation chez l'insuffisant rénal chronique hemodialysé

Doctorat Université Joseph Fourier

1992, chap. I, p. 21-23.

31.- Laura D. BYHAM, M.S., R.D.

Dietary fat and natural killer cell function

Nutrition today

Jan.-Febr. 1991, p. 31-36.

32.- L. ISRAEL

Antiprostaglandines et cancers

Path. Biol. Paris

1990, oct., 38 (8) : p. 791.

33.- Arne NORDOY

Fish oils in clinical medicine

J. of Internal. Med.

1989, 225, p. 145-146.

34.- J. DYEBERG

Conference summary and future directions

World Rev. Nutr. Diet

1991, vol. 66, p. 16-19.

35.- Frank J. KELLEY

The metabolic role of ω3 PUFA : relationships to human disease

Comp. Bioch. Physiol.

1991, vol. 89A, n°314, p. 581-585.

36.- J.A. RILLEMA

Possible role of phospholipaseC in the regulation of cell division in normal and neoplastic cells

Medical hypotheses

1989, 29, p. 1-4.

37.- Serge WEINMAN, Pierre KAMOUN

La biochimie de Lubert Stryer

1992, 3ème éd., p. 552.

38.- Michel E. BEGIN, Greg ELLS, David F. HORROBIN

PUFA induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxydation

J. Nat. Can. Inst.

1988, April 6, vol. 80, n°3, p. 188 à 194.

39.- J.H. BOTHA ; K.M. ROBINSON ; H. RAMCHURREN and R.J. NORMAN

The role of the prostaglandines in the inhibition of cultured carcinome cell growth produced by GLA

1989, vol. 35, n°2, p. 119-123.

40.- N. DIPPENAAR, J. BOOYENS, D. FABBRI, I.E. KATZEFF

The reversibility of cancer : evidence that malignancy in BL6 mouse melanoma cells in δ LA deficiency dependent

South African Medical Journal

1982, n°62, p. 683.

41.- N. DIPPENAAR, J. BOOYENS, D. FABBRI, P. ENGELBRECHT, I.E. KATZEFF

The reversibility of cancer : Evidence that malignancy in human hepatoma cells in δ LA deficiency dependent

South African Medical Journal

1982, n°62, p. 683.

42.- W.P. LEARY, K.M. ROBINSON, J. BOOYENS, N.G. DIPPENAAR

Source effects of δ LA on cultured human oesophageal cells

South African Medical Journal

1982, n°62, p. 681.

43.- Michel E. BEGIN

Fatty acids, lipid péroxidation and diseases

Proceedings of the Nutrition Society

1990, 49, p. 261-267.

44.- S. TAKEDA, D.F. HORROBIN, H. MANKU; P.G. SIM, G. ELLS and V. SIMMONS

Lipid péroxydation in human breast cancer cells in reponse to GLA and IRON

Anticancer Research

1992, 12, p. 329-334.

45.- M.E. BEGIN, S. SIRCAR and J.H. WEBER

Differential sensitivity of tumorigenic and genetically related non-tumorigenic cells to cytotoxic PUFA

Anticancer Research

1989, 9, p. 1049-1052.

46.- Michael W. PARIZA

CLA, a new cancer inhibitor in dairy products

Bulletin of the IDF

1991, 257, p. 29-30.

47.- R.J. SALOMON

Les cancers digestifs

Traitement actuel des cancers, Pr. Jean-Marie Andrieu

MEDI, 1987, p. 16.

48.- Bernard HOERNI, Maurice TUBIANA

Les cancers digestifs

Encyclopédie des cancers

Ed. Paul Zeitoun, 1987, p. XV.

49.- Cl. JACQUILLAT ; D. KHAYAT ; U. WEIL ; P.R. BOND

Cancers colorectaux

"Les cancers" : guide clinique, pronostique et thérapeutique

1986, p. 252-257.

50.- Sophie GRANDJOUAN

Prédisposition génétique ou alimentation dans la cancérogénèse colorectale ?

Institut Gustave Roussy 94805 Villejuif Cedex

51.- Walter C. WILLEH, M.D., Meir J. STAMPFER, M.D., Grahama COLDITZ, M.D., Bernard A., ROSNER, Ph. D., and Frank E. SPEIZER, M.D.

Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women

N. Engl. J. Med.

13 dec. 1990, p. 1664-1672.

52.- John W. SALERNO, SMITH D. Edwards

The use of the Sesame Oil and other vegetable oils in the nutrition of human colon cancer growth in vitro

Anticancer Research

1991, 11, p. 209-216,

53.- R.L. NELSON, J.C. TANORE, G. ANDRIANOPAULOS, G. SOUZA et V.E.M. LANDS

A comparison of dietary fish oil and corn oil in experimental colorectal carcinogenesis

Nutrition Cancer

1988, 11, p. 215-220,

54.- SAKAGUCHI M., HIRAMATSU Y., TAKADA H.

Effects of dietary unsaturated and saturated fats on azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats

Cancer research

1984, 44, p. 1472-1473.

55.- Marie-Alice LINDNER

Fish oil diet inhibits colon cancer in mice

Nutrition and cancer

1991, vol. 15, n°1, p. 1-11.

56- T. NARISAWA, H. KUSAKA, Y. YAMASAKI, M. TAKAHOSHI, H. KOYAMA, K. KOYAMA, Y. FUKAMA, A. WAHIZAKA

Relationship between blood plasma PGE2 and liver and lung métastatis in colorectal cancer

Dis-Colon-Rectum

1990, oct. 33 (10) , p. 840-845.

57.- J.P. NEOPTOLEMOS, D. HUSBAND, C. IMRAY, D. ROWLEY, N. LAWSON
AA and DHA are augmented in human colorectal cancer
Gut.
1991 Mar, 82 (3), p. 278-281.

58.- Ray BALDWIN
N. Eng. J. Med.
VOl. 326, n°3, p. 201.

59.- J. BONNETERRE, Ph. VENNIN
Facteurs de risque
Prévention et diagnostic des cancers, B. HOERNI et M.TUBIANA
Ed. Flammarion, 1989, p. 150-152.

60.- T.P. O'CONNOR, B.D. ROEBUCK, F.J. PETERSON, B. LOKESH; J.E. KINSELLA, T.C. CAMPBELL
Effect of dietary omega 3 and omega 6 acids on developpement of azaserine Iinduced preneoplastic lesions in rat pancreas
J. Nat Can. Inst
1989, 81, p. 858-863.

61.- BEARDSHALL K., FROUT G., MORANJI Y., DOMIN J., BLOOM S.R., CALAM J.
Saturation of fat and cholecystokinin release : implications for pancreatic carcinogenesis
Lancet
1989, 28 oct., 2 (8670), p. 1008-1010.

62.- JACQUILLAT Cl., KHAYAT D., WEIL U., BAND P.R.
Cancers du pancréas exocrine
Les cancers : guide clinique, pronostique et thérapeutique
1986, p. 261-264.

63.- G. LAUROY
Alimentation et cancer de l'oesophage
Registre spécialisé des tumeurs digestives du Calvados
APRID, 21 juin 1990.

64.- SUDZHIAN A.V., SALTANOV A.I., ABBASOV F.E.;, BREUSENKO E.I..a
The effect of surgical trauma on the metabolism of essential fatty acids in patients with cancer of the oesophagus and stomach
Vopr-Onkol
1990 ; 36 (9), p. 1058-63.

65.- JACQUILLAT Cl., KHAYAT D., WEILL U., BAND P.R.
Cancer de l'estomac
Les cancers : guide clinique, pronostique et thérapeutique
1986, p. 242-248.

66.- NAKAMURA A., YAMATANI T., FUJITA T.
Mechanism of inhibitory acts of PG on the growth of human gastric carcinoma cell line Kato III
Grastroenterology
1991 oct., 101 (4), p. 910-918.

67.- NAKAMURA A., CHIBA T., YAMATANI T., YAMAGUCHI A., INVI T., MORISHITA T., KADOWAKI S., FUJITA T.

PGE2 and PGEα inhibit growth of human gastric carcinoma cell kine Kato III with simultaneous stimulation of cyclic AMP production

Life Sci.

1989, 44 (1), p. 75-80.

68.- Jean LEDERER

Les déséquilibres alimentaires

Alimentation et cancer

3° Ed., 1986, 2ème partie, Chap. XIX, p. 231-239.

69.- Jean LEDERER

Facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer

Alimentation et cancer

3ème Ed., 1986, 3ème partie, chap XX-XXI, p. 241-263.

70.- Jean LEDERER

Facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer

Alimentation et cancer

3ème Ed., 1986, 3ème partie, chap. XXII, p. 263-272.

71.- Jean LEDERER

La préparation des aliments

Alimentation et cancer

3ème Ed., 1986, 1ère partie, chap. XIV, p. 181-192.

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

GRAISSES ALIMENTAIRES ET CANCER : INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLYINSATURES

CANDIDAT : Mlle QUARD Emmanuelle

Vu

GRENOBLE, le 25 juillet 1994

Le Président du Jury

Vu

GRENOBLE, le 22 août 1994

P/ Le Président de l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

J. ROCHAT