



HAL
open science

Les oméga-3 : une aide dans la prise en charge du cancer colorectal

Emmanuelle Morin

► **To cite this version:**

Emmanuelle Morin. Les oméga-3 : une aide dans la prise en charge du cancer colorectal. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03095205

HAL Id: dumas-03095205

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03095205>

Submitted on 4 Jan 2021

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.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Les oméga-3 :
une aide dans la prise en charge du cancer colorectal**

**Présentée par
Emmanuelle MORIN**

**Soutenue publiquement le jeudi 16 juillet 2020
devant le jury composé de**

Madame Anne-Sophie VOISIN CHIRET	Professeur des Universités - Caen	Présidente du jury
Monsieur Christophe DENOYELLE	Maître de Conférences des Universités - Caen	Examineur
Madame Alexandra CREVECOEUR	Docteur en Pharmacie - Honfleur	Examineur

Thèse dirigée par Anne-Sophie VOISIN-CHIRET



Mise à jour le 10/12/2018

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique



ROCHAIS Christophe

Chimie organique

SCHUMANN-BARD Pascale

Physiologie, Pharmacologie

SICHEL François

Toxicologie

SOPKOVA Jana

Biophysique, Drug design

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR

Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre – HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban – HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie – HDR

Chimie analytique, Nutrition,



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

QUINTIN Jérôme **QUINTIN Jérôme**

RIOULT Jean-Philippe

SINCE Marc

VILLEDIEU Marie

Education thérapeutique du patient

Pharmacognosie

Botanique, Mycologie,

Biotechnologies

Chimie analytique

Biologie et thérapies innovantes des
cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Avant tout, je tiens à remercier le Docteur Anne Voisin-Chiret pour a pris le temps de suivre mon travail durant cette année.

Je remercie également tout particulièrement Blandine Digne, sans qui cette thèse n'aurait peut-être jamais aboutie. Merci pour tes nuits blanches, tes corrections, tes coups de gueule et ton soutien infaillible qui m'ont été d'une aide précieuse pour l'écriture de ce travail.

Je souhaite également remercier ma famille et surtout mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée durant ces années d'études quelque peu sinueuses. Je devine le soulagement de mon père de me voir terminer cette thèse qui clôture mes études de pharmacie.

Et enfin, merci à Frédéric d'être à mes côtés, de m'avoir supportée et soutenue pendant l'écriture de ce travail.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : LES ACIDES GRAS	16
A. Généralités	16
1) Les acides gras	16
a) <i>Définition</i>	16
b) <i>Sources alimentaires</i>	16
2) Les acides gras monoinsaturés	17
a) <i>Définition</i>	17
b) <i>Sources alimentaires</i>	17
3) Les acides gras polyinsaturés	17
a) <i>Définition</i>	17
b) <i>Sources alimentaires</i>	19
B. Les acides gras polyinsaturés	20
1) Métabolisme	20
a) <i>Voie métabolique</i>	20
b) <i>Modulateurs enzymatiques</i>	21
2) Equilibre $\omega 3/ \omega 6$	22
3) Fonctions et rôles	23
a) <i>Rôle structural des lipides</i>	23
b) <i>AGPI et fluidité membranaire</i>	23
c) <i>Autres rôles</i>	25

PARTIE 2 : LES OMEGA-3 ET LE CANCER COLORECTAL	28
A. Généralités	28
1) Définition	28
a) <i>Anatomie</i>	28
b) <i>Cancérologie</i>	28
2) Epidémiologie	30
a) <i>Généralités</i>	30
b) <i>Cancer colorectal</i>	30
3) Chimio-prévention	31
a) <i>Définition</i>	31
b) <i>Types de molécules</i>	32
c) <i>Exemple de l'utilisation de l'aspirine en chimio-prévention</i>	33
B. Physiopathologie	34
1) Tumeur et inflammation	34
2) Les voies de communication intracellulaire	36
a) <i>Les récepteurs couplés aux protéines G</i>	37
b) <i>Les récepteurs à activité tyrosine-kinase</i>	37
c) <i>La voie de transduction Ras/MAP kinase</i>	38
d) <i>La voie PI3Kinase/AKT</i>	39
e) <i>La voie NF-κB</i>	40
f) <i>La voie des récepteurs TLR</i>	40
C. Intérêt des AGPI dans la prévention du cancer colorectal	41
1) Facteurs de risque spécifiques au cancer colorectal et importance des oméga-3	41
2) Mécanismes des ω 3 dans la prévention du CCR	42
D. Les oméga-3 en traitement adjuvant à la chimiothérapie	46
1) Les traitements du cancer colorectal	47
a) <i>La chirurgie</i>	47
b) <i>Chimiothérapie</i>	47
c) <i>Les thérapies ciblées</i>	49
d) <i>La radiothérapie</i>	51
2) Survivine, protéine p53 et microARN 16-1	52

3)	Facteur de croissance endothélial vasculaire, récepteur de VEGF et récepteur de l'EGF	56
4)	Oméga-3 et récurrence du cancer du cancer colorectal	58
5)	Oméga-3 et cachexie	60
CONCLUSION		63
BIBLIOGRAPHIE		66
ANNEXES		73

Liste des abréviations

A

AA : acide arachidonique

ACF : foyer de cryptes aberrantes

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AG : acide gras

AGS : acide gras saturé

AGPI : acides gras polyinsaturés

AGMI : acides gras monoinsaturés

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AKT ou Akt1 : protéine kinase B

AL : acide linoléique

ALA : acide α -linoléique

AMP : adénosine monophosphate cyclique

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

AO : acide oléique

AOM : azoxyméthane

AP-1 : protéine activatrice 1

ARNm : acide ribonucléique messenger

C

CCR : cancer colorectal

COX-2 : cyclooxygénase 2

D

DGLA : acide dihomog- γ -linoléique

DHA : acide docosahexaénoïque

E

EGF : epidermal growth factor

EGFR : récepteur de EGF

EPA : acide eicosapentaénoïque

G

GDP : glucose diphosphate

GLA : acide γ -linoléinique

GTP : glucose triphosphate

I

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporel

INF-gamma : interféron gamma

K

KRAS : V-Ki ras 2 rat sarcoma viral oncogene homolog

L

LDL : lipoprotéine de faible densité

LT : leucotriènes

M

MAG-EPA : monoglycéride de l'acide eicosapentaénoïque

MAPK : mitogen-activated protein kinases ou MAP kinase

MyD88 : réponse primaire de différenciation myéloïde 88

N

NPD1 : neuroprotectine D1

P

PAMP : pathogen-associated molecular patterns

PCB : polychlorobiphényle

PI3K : phosphoinositide 3-kinase ou phosphatidylinositol*

PIF : proteolysis-inducing factor
PKB : protéine kinase B
PG : prostaglandine
PGE2 : prostaglandine E2
PGE2-EP4 : récepteur EP4 de la prostaglandine E2
PGE3 : prostaglandine E3
PGI2 : prostacycline
PPAR : récepteur activé des proliférateurs de peroxyosomes

R

ROS : espèces réactives de l'oxygène
RXR : récepteur X aux rétinoïdes

S

SREBP : sterol regulatory element binding protein

T

TX : thromboxane
TXA2 : thromboxane A2
TNF-alpha : facteur de nécrose tumoral alpha
TLR : toll-like receptor

V

VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire
VEGFR : récepteur de VEGF

W

W3 : oméga-3 ou ω 3
W6 : oméga-6 ou ω 6
W6 : oméga-6 ou ω 6

Liste des figures

Figure 1. Formule chimique de l'acide palmitique

Figure 2. Formule chimique de l'acide oléique

Figure 3. Formule chimique de l'acide α -linoléique

Figure 4. Formule chimique de l'acide eicosapentaénoïque

Figure 5. Formule chimique de l'acide docosahexaénoïque

Figure 6. Formule chimique de l'acide arachidonique

Figure 7. Métabolisme des AGPI

Figure 8. Membrane cellulaire avec un bon équilibre ω 3/ ω 6 permettant une bonne fluidité et perméabilité

Figure 9. Membrane cellulaire composée d'une majorité d' ω 6

Figure 10. Exemple de quelques voies de signalisations activées par les récepteurs couplés aux protéines G

Figure 11. La voie de transduction Ras/MAP kinase

Figure 12. La voie PI3Kinase/AKT

Figure 13. Effet du DHA sur l'apoptose

Figure 14. Métabolisme des oméga-3 en métabolites anti-inflammatoires

Figure 15. Effet du DHA sur la survivine

Figure 16. Effet du DHA sur la protéine p53

Figure 17. Effet du DHA sur le microARN-16-1

Figure 18. Effet du DHA sur l'apoptose

Figure 19. Effet de la monoacylglycérade de l'acide eicosapentaénoïque (MAG-EPA) sur la croissance, la prolifération et les niveaux d'apoptose sur les cellules HCT116

Figure 20. Effet de MAG-EPA sur HIF-1 α et l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et les niveaux de phosphorylation de VEGFR2 dans les homogénats tumoraux

Figure 21. Effet du MAG-EPA sur l'état de phosphorylation de l'EGFR dans les homogénats tumoraux

Liste des tableaux

Tableau 1. Tableau récapitulatif des teneurs en $\omega 3$ et $\omega 6$ des huiles

Tableau 2. Recommandations nutritionnelles en fonction de l'âge

Tableau 3. Analyse de la dilution (ELDA) de la fréquence de formation de la colonosphère en réponse à l'EPA et/ou au FuOx dans les cellules CRHT-29

Introduction

L'attention portée à l'alimentation fait partie intégrante de notre quotidien. Les spots publicitaires vantant les bienfaits de certains aliments sur notre organisme ne cessent d'inonder les médias. De récentes études (1) montrent l'engouement de la population française vis-à-vis des compléments alimentaires, dont font partis les acides gras (AG) appelés aussi oméga-3 (W3 ou ω 3), oméga-6 (W6 ou ω 6) ou encore oméga-9 (W9 ou ω 9).

Depuis les années 90, des équipes de chercheurs ont montré les effets positifs des AG pour l'organisme. Au travers de plusieurs études (2), il a été démontré par exemple, que des patients cardiaques qui consommaient plus de poissons dits gras voyaient leur mortalité diminuer de 30% par rapport à des patients cardiaques qui n'en consommaient pas. Autre exemple probant, la consommation d'AG a une incidence sur la fréquence des infarctus du myocarde : un apport d'AG permet de diminuer leur nombre. Les AG présentent des effets bénéfiques sur certaines maladies telles que l'obésité ou encore le diabète de type 2 (3). Ces résultats permettent de prendre conscience que les AG sont bons pour la santé mais aussi d'approfondir les recherches afin de montrer leurs bienfaits sur d'autres pathologies.

Aujourd'hui en France, le cancer représente un problème de santé publique majeur où l'augmentation de nouveaux cas ne cesse de croître. Les pathologies cancéreuses occupent la première cause de mortalité et la première cause de mortalité évitable. Le gouvernement français, par le biais de *Plan Cancer*, cherche à mettre au point des stratégies et des mesures pour lutter contre le cancer. D'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) (4), différents cancers tels que le cancer du sein, de la prostate ou des cancers digestifs peuvent être influencés par notre alimentation quotidienne, notamment par les lipides qui regroupent les AG et ses dérivés.

Pour rappel, notre organisme est constitué de tissus adipeux formés à partir des lipides, qui se chargent du transport des apports caloriques. Tannenbaum et

Silverstone (5) ont montré en 1949 qu'une restriction calorique (donc une diminution des AG) permettait de diminuer la cancérogénèse. Depuis, des études menées sur le cancer du sein (6) ont démontré qu'en fonction du type d'AG, une augmentation ou une diminution du risque de cancer avait lieu.

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus meurtrier, touchant 43 000 nouveaux cas chaque année. Néanmoins, près de 9 cancers colorectaux sur 10 diagnostiqués à un stade précoce sont guéris. Pour cela, un suivi médical régulier surtout en cas d'antécédents personnels ou familiaux est nécessaire. L'Assurance maladie propose de 50 ans à 74 ans un dépistage du cancer colorectal tous les deux ans. Ce dépistage se réalise à domicile et est pris en charge à 100% par l'Assurance maladie (annexe A).

C'est pourquoi ce travail met en lumière l'importance de l'impact des $\omega 3$ dans la prévention et dans la prise en charge du cancer colorectal, et cherche à comprendre leur mode de fonctionnement ainsi que les moyens qui semblent les rendre si indispensables de nos jours. S'il est désormais connu l'intérêt des $\omega 3$ sur le système cardiovasculaire, il reste encore au stade d'études l'influence que ces acides gras peuvent avoir sur d'autres pathologies telles que le cancer colorectal.

Dans une première partie, nous ferons un rappel sur les acides gras en traitant de leurs structures, leurs métabolismes et leurs rôles sur notre organisme. Dans une deuxième partie, nous traiterons de l'incidence des acides gras sur le cancer colorectal en traitant de la physiopathologie de cette maladie, du rôle des acides gras polyinsaturés (AGPI) en complément des traitements et enfin, leurs efficacités sur les effets secondaires pouvant être rencontrés lors du traitement.

Partie 1 :

LES ACIDES GRAS

A. Généralités

1) Les acides gras

a) *Définition*

Les acides gras sont présents dans les matières grasses alimentaires permettant de satisfaire nos dépenses énergétiques mais aussi nos besoins en AG indispensables que sont les acides gras polyinsaturés.

Un acide gras saturé (AGS) est un AG ayant des atomes de carbone totalement saturés en hydrogène ayant toutes les liaisons entre les carbones se terminant par un groupe carboxylique. Ils sont synthétisés par l'Homme et apportés abondamment par l'alimentation. Ci-dessous, l'exemple de l'acide palmitique qui est l'un des AG les plus courants. Il est constitué de 16 liaisons simples et aucune liaison éthylénique : on le symbolise par C16:0.

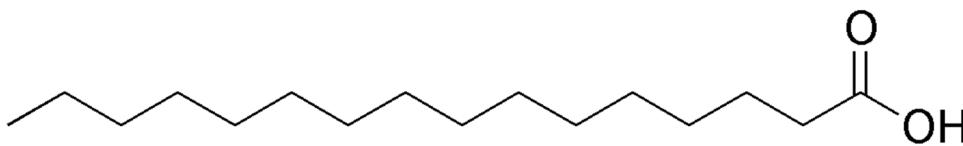


Figure 1. Formule chimique l'acide palmitique (7)

b) *Sources alimentaires*

Les acides gras saturés se retrouvent majoritairement dans les matières grasses des viandes et des produits laitiers ainsi que dans celles introduites dans les produits industriels et les viennoiseries. Considérés comme mauvaises graisses, ils sont à limiter dans notre alimentation au quotidien.

2) Les acides gras monoinsaturés

a) *Définition*

L'acide oléique (AO) représente la quasi-totalité des acides gras monoinsaturés (AGMI) en nutrition humaine. Il provient de la synthèse endogène et de l'alimentation. Il est utilisé comme source d'énergie et est également constituant de tous les types de lipides, en particulier les triglycérides de réserve. Il est aussi constituant des phospholipides membranaires comme les AGS et les acides gras polyinsaturés (AGPI) et participe à la modulation de l'activité des enzymes, des transporteurs et des récepteurs. Il est communément connu sous le nom d'oméga-9 ou ω 9.

L'acide oléique est constitué de 18 atomes de carbone avec une liaison éthylénique ; on le symbolise par C18:1n-9.

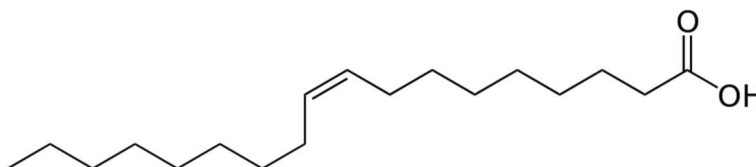


Figure 2. Formule chimique l'acide oléique (8)

b) *Sources alimentaires*

Les ω 9 sont principalement présents dans les huiles telles que l'huile de noix, l'huile d'olive vierge, l'huile de colza, mais aussi dans l'avocat, le canard et l'oie.

3) Les acides gras polyinsaturés

a) *Définition*

Les AGPI contiennent plusieurs doubles liaisons carbone-carbone et sont essentiels. Ils sont divisés en deux classes :

- L'oméga-3 (n-3 ou ω 3) issue de l'acide α -linoléique (ALA) (C18:3 n-3) ;

- L'oméga-6 (n-6 ou $\omega 6$) issue de l'acide linoléique (AL) (C18:2 n-6).

Les lettres n-3 et n-6 indiquent la position de la première double liaison par rapport à l'extrémité méthyle terminale de la molécule. Ces doubles liaisons sont impossibles à insérer chez les animaux et l'Homme.

Le terme « *acides gras essentiels* » signifie que les AG ne sont pas synthétisés par le corps humain. En effet, contrairement aux végétaux, les vertébrés ne possèdent pas les enzymes nécessaires à leur synthèse. C'est pourquoi il est donc indispensable d'avoir un apport quotidien en $\omega 3$ et en $\omega 6$.

Les $\omega 3$ se convertissent en trois AG dérivés qui sont :

- ALA : acide α -linoléique ;

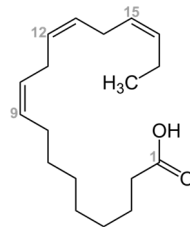


Figure 3. Formule chimique de l'acide α -linoléique (9)

- EPA : acide eicosapentaénoïque ;

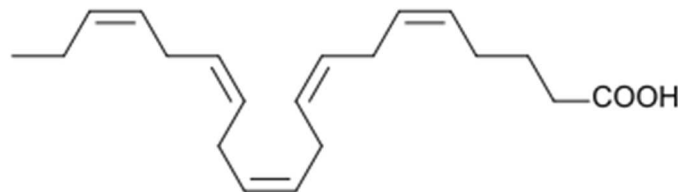


Figure 4. Formule chimique de l'acide eicosapentaénoïque (10)

- DHA : acide docosahexaénoïque.

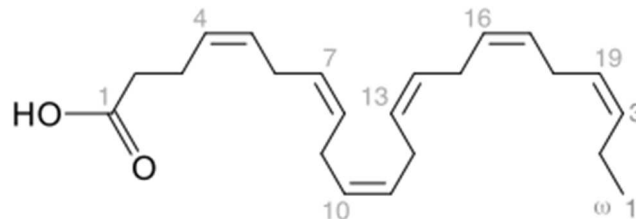


Figure 5. Formule chimique de l'acide docosahexaénoïque (11)

Les $\omega 6$ sont principalement composés de l'acide linoléique et de l'acide arachidonique (AA), mais aussi de l'acide γ -linoléique (GLA) et de l'acide dihomo- γ -linoléique (DGLA).

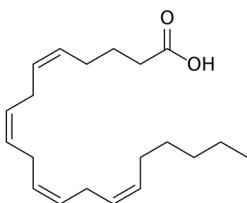


Figure 6. Formule chimique de l'acide arachidonique (12)

b) Sources alimentaires

Les huiles de pépin de raisin et l'huile de tournesol sont les plus riches en AL. Les huiles de soja, de germe de blé et maïs sont aussi riches en $\omega 6$. Les huiles de bourrache et d'onagre sont riches en DGLA. Les fruits et légumes tels que les épinards, pommes, haricots verts, ainsi que les fruits secs sont une bonne source de $\omega 6$ ainsi que les fruits oléagineux. Les produits laitiers, la viande rouge, la charcuterie ainsi que le beurre et la crème sont des sources alimentaires riche en acide arachidonique.

Type d'huile	Teneur en $\omega 3$ pour 100 g	Teneur en $\omega 6$ pour 100 g	$\omega 6/\omega 3$	$\omega 3$: 10 g recommandé 2,2g/l AAL	Teneur en $\omega 9$ pour 100 g	Remarques	
Cameline	33 g	18 g	0,55 g	5,33 g			
Lin	53,3 g	13,5 g	0,25 g	3,3 g			
Colza	9,64 g	20,05 g	2,08 g	1 g	58,9 g	Economique / $\omega 9$	
Chanvre	17 g	55 g	3,2 g	1,7 g			
Noix	11,34 g	57,66 g	5,08 g	1,13 g			
Soja	7,11 g	52,83 g	7,4 g	1,4 g			
Noisette	Riche en $\omega 9$ mais pas en $\omega 3$						
Pépin de raisin	Riche en $\omega 6$ mais pas en $\omega 3$						
Olive	Riche en $\omega 9$				77,3 g	Peu de $\omega 6$	

Tableau 1. Tableau récapitulatif des teneurs en $\omega 3$ et $\omega 6$ des huiles (13)

Les $\omega 3$ et $\omega 6$ ont une grande importance physiologique. En étant stockés dans les phospholipides membranaires, ils sont responsables de nombreuses fonctions cellulaires notamment la structure, la fluidité, la signalisation et l'interaction cellule à cellule.

B. Les acides gras polyinsaturés

1) Métabolisme

a) Voie métabolique

Bien que l'AL et l'ALA soient tous deux biologiquement actifs, ils doivent être convertis en leurs métabolites à longue chaîne pour tirer le meilleur parti de leur potentiel.

L'AL est allongé et désaturé pour donner naissance à ses métabolites à longue chaîne, qui sont :

- L'acide γ -linoléinique (C18:3) ;
- L'acide dihomogamma-linoléinique (C20:3) ;
- L'acide arachidonique (C20:4).

L'acide γ -linoléinique forme le précurseur des prostaglandines (PG) de la série 1 alors que l'AA est le précurseur des PG de la série 2, des thromboxanes (TX) et des leucotriènes (LT) de la série 4.

L'acide α -linoléique est le précurseur de ses métabolites à chaîne longue :

- L'acide eicosapentaénoïque (C20:5) qui donne naissance à trois séries de PG (PG3) et de TX (TX3) et à cinq séries de LT (LT5) ;
- L'acide docosahexaénoïque (C22:6).

L'AA, l'EPA et le DHA sont des précurseurs des lipoxines, des résolvines et des neuroprotectines qui possèdent de puissantes actions anti-inflammatoires. Les AGPI et leurs produits modulent un certain nombre de fonctions biologiques par leur capacité à former un composant actif des membranes cellulaires. L'acide γ -linoléinique, l'acide linoléique et l'acide oléique subissent une désaturation oxydative par le même groupe d'enzymes, $\Delta 5$ -désaturase et $\Delta 6$ -désaturase. L'affinité de ces enzymes pour les acides gras a des implications thérapeutiques importantes. En effet, parmi ces trois acides gras, l'ALA est préférentiellement désaturée, le second en LA et le troisième en A (ALA>LA>AO). Cette affinité est primordiale car elle entraîne des changements dans la biodisponibilité et/ou des augmentations ou des diminutions pour un substrat qui

peuvent avoir un effet profond sur le métabolisme des autres substrats. Toutes ces différentes modifications peuvent se résumer par le schéma ci-dessous.

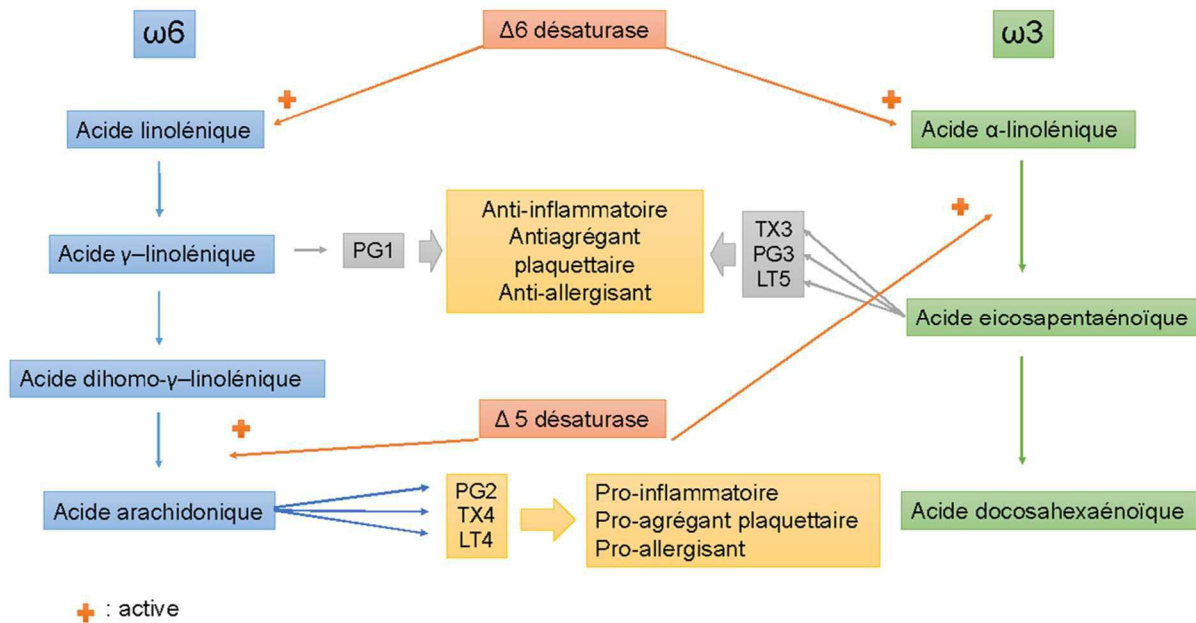


Figure 7. Métabolisme des AGPI (14)

Dans cette perspective, on comprend à quel point la consommation du bon équilibre en acides gras alimentaires est importante et dans quelle proportion il faut les consommer. C'est pour cela que l'AFSSA (15) a publié une enquête sur l'importance de maintenir un équilibre entre les acides gras ω3 et ω6 dans la nutrition humaine pour le fonctionnement optimal de divers tissus, en tenant compte en partie des eicosanoïdes en raison de leurs actions divergentes significatives, en particulier dans l'inflammation.

b) Modulateurs enzymatiques

Ainsi, voyons plus en détails quels facteurs entrent en compétition entre les deux enzymes cités précédemment modulant ainsi le métabolisme des acides gras.

➤ Les antioxydants

Les antioxydants ont un rôle modulateur majeur dans la biodisponibilité des acides gras. Certains antioxydants spécifiques vont moduler des réactions spécifiques ayant

pour conséquence de jouer sur la biodisponibilité des acides gras. La production de radicaux libres et la peroxydation lipidique augmentant avec l'âge, celles-ci peuvent avoir un impact sur la disponibilité des AGPI, puisqu'ils sont facilement peroxydés. Les vitamines A et E sont des antioxydants qui préviennent la peroxydation lipidique. Il semble exister une interaction étroite mais complexe entre la vitamine E, les AGPI, la peroxydation lipidique, les eicosanoïdes et les cytokines ; ceci ayant un impact sur la réponse immunitaire et diverses maladies liées au vieillissement, telles que le diabète de type 2, l'hypertension, le syndrome métabolique, la maladie d'Alzheimer ou le cancer.

➤ Autres modulateurs

L'influence des minéraux et oligo-éléments sur le métabolisme des acides gras et la production des eicosanoïdes est complexe. Le sélénium, composant important de la glutathion peroxydase fonctionne en synergie avec la vitamine E en tant qu'antioxydant et peut ainsi prévenir la peroxydation des lipides et altérer la production des eicosanoïdes.

2) Equilibre ω 3/ ω 6

Age	Kcal/j	Linoléique		α -Linoléique		DHA	EPA+DHA
		g/jour	% cal	g/jour	% cal	mg/jour	mg/jour
1	980	3,0	2,7	0,5	0,45	100	100
3	1300	5,8	4,0	1,4	1,0	125	250
10	2100	9,3	4,0	2,3	1,0	250	500
18	4540	20,1	4,0	5	1,0	250	500
Adulte	2000	8,8	4,0	2,2	1,0	250	500

Tableau 2. Recommandations nutritionnelles en fonction de l'âge (16)

D'après les recommandations de l'AFSSA datant de 2010, la consommation journalière en ω 3 devrait être de 2,7g et de 9g en ω 6 (16) ; ce qui correspond à un rapport de 4g d' ω 6 consommés pour 1g consommé d' ω 3. Des études réalisées (17)

sur la prévalence de l'athérosclérose ont été menées. Ces dernières ont montré que des taux élevés de lipides sanguins se traduisant par un taux élevé de cholestérol lipoprotéines de faible densité (LDL) étaient un facteur de risque majeur d'apparition d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires. Il est donc préférable de diminuer les apports alimentaires riche en acides gras saturés et de préférer les régimes riches en AGPI qui sont connus pour être hypocholestérolémiant. La baisse de la triglycémie est linéaire et proportionnelle aux quantités consommées. Les études épidémiologiques et les essais d'intervention montrent que la consommation de poisson ou d'EPA et DHA diminue la mortalité cardio-vasculaire.

3) Fonctions et rôles

a) Rôle structural des lipides

Les lipides contribuent à l'architecture membranaire de la cellule. La bicouche lipidique est essentiellement constituée de lipides complexes dont 70 à 90% sont représentés par des phospholipides. Le cholestérol est également un élément constitutif important. L'abondance respective du cholestérol, des phospholipides et la composition en acides gras des phospholipides contribue à moduler la fluidité des membranes, ainsi que l'interaction avec les protéines membranaires (enzymes, transporteurs membranaires et récepteurs hormonaux). Les apports alimentaires en acide gras sont déterminants car la composition en acide gras des phospholipides est influencée par la disponibilité des acides gras dans le milieu extracellulaire, qui est elle-même dépendante des apports alimentaires. Par conséquent, la fonction structuro-modulatrice des lipides membranaires peut être modulée par les apports alimentaires en graisses.

b) AGPI et fluidité membranaire

Les phospholipides sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par deux acides gras constituant les deux queues hydrophobes et par un acide phosphorique lié ou non à un alcool aminé constituant la tête polaire de la molécule. Les

phospholipides sont donc amphiphiles et vont spontanément s'organiser en bicouche et participer à la formation des membranes cellulaires.

Ci-dessous, un schéma représentant la bicouche lipidique idéale avec une bonne fluidité grâce à un bon équilibre des AGPI. La perméabilité membranaire s'explique par la présence d'une bicouche formant une barrière de perméabilité hautement sélective qui laisse passer difficilement les molécules chargées et polaires, excepté l'eau (qui est de petite taille, non chargée et très concentrée).

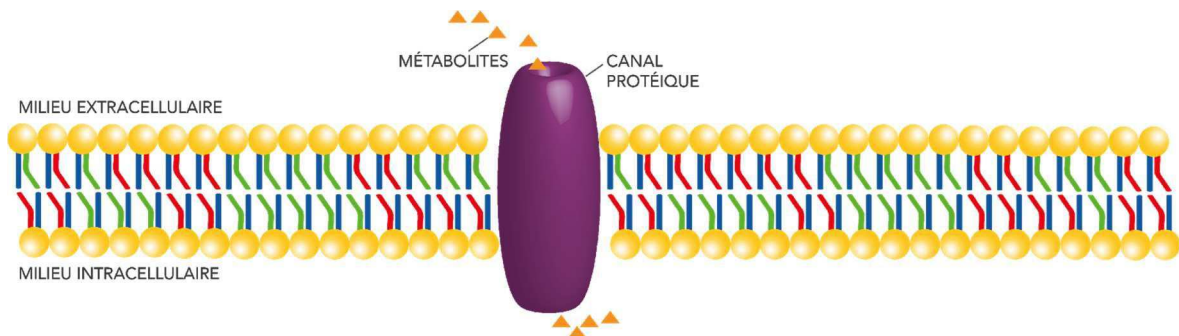


Figure 8. Membrane cellulaire avec un bon équilibre $\omega 3 / \omega 6$ permettant une bonne fluidité et perméabilité (18)

A l'inverse, nous pouvons observer ci-dessous une membrane ayant une majorité d' $\omega 6$, empêchant ainsi une bonne fluidité et perméabilité car elle est trop rigide.

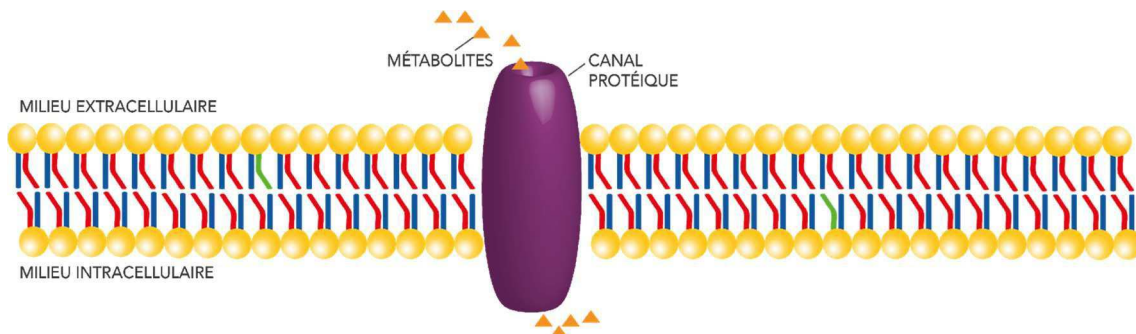


Figure 9. Membrane cellulaire composée d'une majorité d' $\omega 6$ (18)

➤ Explication du mécanisme d'action des AGPI

L'action des AGPI membranaires peut s'effectuer soit directement en créant un microenvironnement membranaire flexible, soit indirectement en induisant la formation de micro-domaines ordonnés appelés *rafts lipidiques*. Contrairement aux acides gras saturés qui ont une conformation rigide et droite, les AGPI présentent grâce à leurs doubles liaisons, un certain nombre de courbures de leur chaîne carbonée qui leur

permettent d'adopter différentes conformations. Cette spécificité permet de moduler leur encombrement stérique au sein des membranes et donc les propriétés physiques de ces dernières. Les AGPI à longue chaîne jouent donc sur la fluidité membranaire mais également sur la perméabilité et sur l'élasticité de la membrane. Ces modulations des propriétés membranaires semblent jouer un rôle dans l'activité et les interactions de certaines protéines, notamment des récepteurs couplés à une protéine G. Les AGPI aident à la formation de micro-domaines : la faible affinité des AGPI à longue chaîne pour le cholestérol favoriserait la différenciation de micro-domaines riches ou pauvres en cholestérol (19). Les rafts lipidiques ont ainsi été décrits comme des régions membranaires rigides riches en sphingolipides et cholestérol. Cet environnement est favorable à l'activité de protéines telles que le complexe SNARE, impliquées dans l'exocytose ou les protéines membranaires associées aux cascades de signalisation cellulaire.

c) Autres rôles

Les dérivés oxygénés des AGPI modulent de très nombreuses fonctions cellulaires, pouvant produire selon la famille considérée ($\omega 3$ ou $\omega 6$) des effets tantôt complémentaires ou tantôt opposés. Leurs fonctions sont multiples : l'hémostase et l'agrégation plaquettaire (thromboxane A2 et prostacycline PGI2) et l'activité du système immunitaire.

➤ Rôle sur l'activité neuronale et l'inflammation au niveau du système nerveux central

Le DHA est le précurseur de la neuroprotectine D1 (NPD1) qui a des effets anti-inflammatoires en inhibant l'infiltration des leucocytes. Le DHA est aussi impliqué dans le processus d'apoptose.

➤ Rôle dans la lipolyse

Les AGPI essentiels sont aussi régulateurs d'un grand nombre de gènes par l'intermédiaire de l'activation de facteurs de transcription comme le récepteur activé des proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), les facteurs de transcription (SREBPs) et le récepteur X aux rétinoïdes (RXR). Les gènes concernés sont en particulier ceux du métabolisme lipidique et ceux de la bêta-oxydation dans le foie expliquant les

propriétés hypolipidémiantes des AGPI. Les mécanismes d'action de ces eicosanoïdes reposent généralement sur des récepteurs couplés aux protéines G, puis sur l'adénosine monophosphate cyclique (AMP), les cascades de la protéine kinase A et la mobilisation du calcium.

➤ Rôle des omégas 3 dans les maladies cardiovasculaires athérotrombotiques

La consommation d' ω 3 polyinsaturés à longues chaînes et dérivés de la mer réduit considérablement les triglycérides (20). Des données suggestives ont même indiqué un risque réduit de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

L'étude *Reduce-it* (21) menée aux Etats-Unis en 2011 a pour objectif de déterminer si un traitement efficace par EPA peut réduire les évènements ischémiques chez les patients cibles. Cette étude a inclus 8179 patients qui présentaient un risque cardiovasculaires important avec des facteurs de risque associés (fort taux de triglycérides, maladie cardiovasculaire ou encore diabète. Cette étude est multicentrique, randomisée, à double aveugle *versus* placebo et a été conçue pour examiner les avantages de l'icosapent éthyl, un esther éthylique hautement purifié de l'EPA.

Les résultats ont permis d'établir plusieurs éléments :

- La dose nécessaire pour que l'EPA ait un bénéfice réel ;
- Une faible dose d'EPA et DHA ne présente pas de bénéfice cardiovasculaire ;
- Une réduction de 20% des décès cardiovasculaires ;
- Une réduction de 28% des accidents vasculaires cérébraux.

En conclusion, l'EPA joue un rôle bénéfique lorsqu'il est administré en plus d'une statine dans la progression de la maladie athérosclérotique. Pour cela, il est nécessaire d'administrer une dose pharmacologique élevée (4g/j) exclusivement d'EPA.

➤ Rôles distincts de l'EPA et du DHA

Les ω 3 jouent un rôle essentiel dans la structure et la fonction des membranes cellulaires dans les divers tissus humains. Les ω 3 sont métabolisés en lipides bioactifs qui sont les eicosanoïdes, les prostaglandines, les leucotriènes et les résolvines qui influencent l'inflammation. Néanmoins, l'étude précédemment citée de M. Laviallé (16)

explique que l'EPA et le DHA ont des distributions tissulaires différentes. L'EPA est associée à des membranes de la plaque d'athérome dans les vaisseaux sanguins contrairement au DHA qui remplit les fonctions essentielles dans les tissus nerveux, ayant des effets sur l'organisation des membranes neuronales et rétiniennes.

Partie 2 :

LES OMEGA-3 ET LE CANCER COLORECTAL

A. Généralités

1) Définition

a) Anatomie

Le côlon et le rectum font partie de l'appareil digestif et plus précisément du gros intestin, anatomiquement cela correspond du caecum au rectum. Les aliments sont digérés à la fois par l'estomac mais aussi par l'intestin grêle. Les déchets inutilisables par le corps sont transmis au côlon sous forme de liquide. Le côlon absorbe l'eau et les éléments nutritifs puis fait passer les déchets dans le rectum sous forme de matières fécales.

b) Cancérologie

Les cancers du côlon et du rectum sont regroupés dans la catégorie *cancer colorectal (CCR)* puisque ces organes sont faits des mêmes tissus et qu'il n'existe pas de limite claire entre eux. Des examens médicaux permettent de déterminer le stade du cancer, c'est-à-dire à l'étendue de la maladie en analysant la propagation des cellules cancéreuses. Plusieurs critères sont analysés : la taille et la profondeur de la tumeur, l'atteinte ou non du réseau lymphatique et la présence ou non de métastases. Ces différents éléments permettent d'établir une classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis).

➤ L'état précancéreux

Les cellules du côlon ou du rectum subissent parfois des modifications qui touchent leur mode de croissance ou de fonctionnement qui peuvent causer des états dits précancéreux. Les cellules anormales ne sont pas encore cancéreuses mais elles

peuvent le devenir si elles ne sont pas traitées. Les états précancéreux les plus fréquents sont l'adénome et le syndrome du cancer colorectal héréditaire.

➤ *Le cancer colorectal*

Dans certains cas, les changements qui touchent les cellules du côlon ou du rectum peuvent causer un cancer colorectal. Le CCR prend naissance à partir de cellules glandulaires qui tapissent la paroi du côlon ou du rectum aidant les selles à circuler. On parle alors d'adénocarcinome du côlon ou du rectum. Il existe d'autres types de CCR comme le carcinome à petites cellules ou encore le carcinome épidermoïde.

➤ *Les métastases*

Les cellules cancéreuses ou malignes peuvent soit envahir les tissus voisins et les détruire soit se disséminer dans l'organisme par le biais de la circulation sanguine et le système lymphatique, on parle alors de métastases. Les organes les plus touchés dans le cadre d'un CCR sont le foie, les poumons et le péritoine.

La répartition des cancers colorectaux est la suivante : 60% des CCR touchent le côlon et 40% touchent le rectum ; la principale localisation de ces cancers colorectaux étant le côlon sigmoïde (22).

Certains facteurs augmentent le risque d'avoir un cancer colorectal, risque qui peut s'accroître avec l'accumulation de plusieurs facteurs tels que :

- L'âge : le risque de cancer colorectal augmente après 50 ans ;
- Le mode de vie :
 - o Un régime alimentaire riche en viande rouge et en charcuterie ;
 - o Une alimentation pauvre en fibres ;
 - o Une consommation excessive en fibres ;
 - o Une consommation excessive d'alcool ;
 - o Le surpoids ou l'obésité ;
 - o Le tabagisme ;
 - o La sédentarité ;
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ;

- Les antécédents personnels de cancer colorectal ou de tumeur bénigne (adénome) ;
- L'hérédité : le risque est accru si un parent du premier degré (parents, frère, sœur ou enfant) a eu un cancer colorectal ou un gros adénome avant 65 ans. Il existe des formes familiales génétiques de cancers colorectaux avec ou sans polypose liées à des mutations génétiques (moins de 5% des cas).

Par conséquent, il est conseillé d'avoir une alimentation variée et équilibrée, de pratiquer une activité sportive, de limiter la consommation d'alcool et de ne pas fumer.

2) Epidémiologie

a) Généralités

D'après les données de l'Institut National du Cancer (23) en 2018, 382 000 nouveaux cas de cancers tous types confondus ont été découverts en France métropolitaine. Chez la femme, 177 400 nouveaux cas de cancers ont été détectés avec en première position le cancer du sein suivi loin derrière par les cancers colorectal et pulmonaire. Chez l'homme, on recense 204 600 nouveaux cas avec en première position le cancer de la prostate, puis celui du poumon et le CCR. Le taux de mortalité par cancer poursuit sa baisse entre 2010 et 2018, avec une diminution de 0,7% par an pour les femmes et de 2% pour les hommes ; ceci représente tout de même 157 400 décès par cancer en 2018, avec pour les femmes 67 800 décès (avec le cancer du sein en tête), et 89 600 décès pour les hommes (cancer du poumon en premier).

b) Cancer colorectal

D'après le site Santé Publique France (24), le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme. En 2018, 43 336 nouveaux cas de cancer colorectal ont été détectés en France métropolitaine. La même année, 17 117 personnes sont décédées des suites d'un CCR. Le cancer colorectal reste rare avant l'âge de 50 ans avec 4/5 des décès qui surviennent chez des personnes de plus de 65 ans. Malgré ces chiffres, entre 2010 et 2018, l'incidence

du cancer colorectal baisse ou tend à se stabiliser. En effet, on observe une stabilité de l'incidence chez la femme et une baisse de 1,4% par an chez l'homme.

Toujours selon l'Institut National du Cancer cité précédemment, 41% des nouveaux cas de cancers pourraient être évités si l'exposition aux facteurs de risques modifiables était optimale et les objectifs des politiques de prévention atteints. Les facteurs nutritionnels ont une incidence très importante sur l'apparition de cancer. En effet, la consommation d'alcool augmente le risque de développer un cancer de la cavité buccale, de l'œsophage, du foie, CCR ou encore du sein (25). Un grand nombre de cancers pourrait être prévenu en adoptant un mode de vie plus sain et en évitant l'exposition aux agents cancérigènes. Un mode de vie suivant les recommandations nutritionnelles permettrait d'éviter 16% de cancer chez les hommes et 20% chez les femmes. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de 12 localisations de cancer, ceci démontrant l'importance de l'alimentation et des bons apports journaliers d'acides gras dans la prévalence des cancers. Il est important d'identifier les causes de cancer afin de guider les actions à mettre en œuvre en terme de prévention. 30 à 50% des cancers pourraient être prévenus en adoptant un mode de vie plus sain et en évitant l'exposition aux agents cancérigènes (26). N'oublions pas que depuis 30 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, et qu'ils représentent encore la cause principale de mortalité en France malgré les progrès récents et continus en matière de détection précoce, de traitement et de survie aux cancers.

3) Chimio-prévention

a) *Définition*

La chimio-prévention est définie comme une « *intervention qui consiste à administrer des médicaments, des vitamines ou d'autres substances afin de réduire le risque d'apparition d'un cancer, d'en retarder le développement ou de prévenir la récurrence d'un cancer* » (27). L'initiation, la promotion et le développement des cancers proviennent d'interactions entre des anomalies génétiques constitutives et des facteurs épigénétiques (que l'on appelle aussi des carcinogènes). La carcinogénèse

est définie comme « *la traduction de ces interactions qui se font au cours de notre vie et qui vont induire des dommages génétiques cumulatifs conduisant au cancer* » (28). L'objectif de l'introduction d'agents chimiopréventifs est de stopper la propagation des cellules anormales, en protégeant les cellules des éventuels dommages pouvant altérer les acides nucléiques, en retardant ou inversant la malignité ou de provoquer la mort des cellules endommagées au sein des lésions pré-néoplasiques. C'est pour cela que les agents chimiopréventifs doivent avoir une faible toxicité puisqu'ils seront proposés essentiellement à des sujets non malades et à haut risque de cancer.

La chimioprévention peut être effectuée à trois niveaux :

- *Chimioprévention primaire* : correspond à la prévention du cancer chez les patients à haut risque tumoral ;
- *Chimioprévention secondaire* : permet de prévenir le cancer chez des patients ayant des lésions prénéoplasiques ;
- *Chimioprévention tertiaire* : a pour objectif de prévenir la récurrence de la maladie chez des patients ayant déjà été traités pour ce cancer.

b) Types de molécules

Les molécules proposées sont issues d'analyses épidémiologiques ou d'études *in vitro* ou *in vivo*.

Elles peuvent être classées selon leur mécanisme d'action :

- Les anti-androgènes (finastéride, flutamide) ;
- Les régulateurs de la fonction du récepteur aux androgènes et agents différenciants (les rétinoïdes, les analogues des œstrogènes (tamoxifène), les glitazones) ;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (sulindac, les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (COX-2)) ;
- Les inhibiteurs de la synthèse des polyamines ;
- Les thérapeutiques de détoxification des carcinogènes (inducteur du cytochrome P450) ;
- Les antioxydants (vitamine E, sélénium, lycopène, isoflavone)
- Les médicaments antiangiogénèses (linomide).

c) Exemple de l'utilisation de l'aspirine en chimioprévention

Lors de la réalisation d'une étude, il est important d'être attentif à la population cible choisie puisqu'elle est exposée à des effets secondaires du produit pour un bénéfice limité tout en entraînant un coût non négligeable. Lorsque l'efficacité d'une drogue est prouvée, il est nécessaire d'en apprécier l'intérêt réel : le bénéfice "vrai" doit être apprécié en fonction de l'efficacité du produit ainsi que de ses éventuels effets secondaires. Dans l'exemple proposé, la population ciblée a été porteuse d'adénomes coliques réséqués et présente un haut risque de récurrence. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet de l'aspirine sur cette population.

➤ Effets de l'aspirine et des AINS dans le cas de polypes et de cancers sporadiques

De nombreuses études cas-témoins ou de cohortes ont évalué le lien entre la prise d'aspirine ou d'AINS et le risque de survenue de cancers recto-coliques comme l'étude de R. Benamouzig et B. Uzzan (29). Malgré les limites méthodologiques, ces travaux interprétés dans leur ensemble montrent que la consommation régulière d'aspirine et/ou d'AINS est associée à une diminution significative du risque de cancers et de polypes recto-coliques. Cette diminution est d'environ 30% et s'observe aussi bien chez les hommes que les femmes avec ou non des antécédents familiaux de cancer colique. Il semblerait que plus la posologie, la fréquence ou la durée de prise est importante, plus cette diminution est grande. Les études de cohortes suggèrent qu'une exposition de plus de 10 ans d'aspirine et/ou d'AINS est nécessaire pour diminuer significativement le risque de cancer recto-colique.

Concernant la prévention primaire, les résultats des essais prospectifs (30) évaluant l'intérêt de l'aspirine sont divergents. Un premier essai contrôlé évaluant l'effet de l'aspirine à la dose de 325 mg pris un jour sur deux a été mené chez 22 071 médecins américains volontaires dans un essai de prévention de maladies cardiovasculaires n'a montré aucune modification d'incidence des cancers ou des polypes recto-coliques après 5 ans de traitement. De même, aucun effet protecteur n'a été mis en avant après 10 ans de traitement par aspirine à dose de 100 mg un jour sur deux auprès de 38 876 femmes américaines âgées de plus de 45 ans. A l'inverse, l'analyse groupée de 4 essais de prévention primaire à visée vasculaire suggère que la mortalité spécifique par cancer colorectal serait significativement diminuée, dès la faible dose de 75 mg par jour.

L'intérêt probable de l'aspirine reste encore à démontrer malgré sa protection contre le risque de cancer colorectal en prévention primaire et secondaire chez les patients à risque "standard-élevé". La chimioprévention peut aussi se faire à travers une modification des régimes alimentaires comprenant surtout une baisse de l'absorption des graisses et une prise plus importante de fibres. Ainsi, les règles hygiéno-diététiques claires données au sein de l'éducation thérapeutique sont primordiales et permettent une diminution sensible de la carcinogenèse.

B. Physiopathologie

1) Tumeur et inflammation

Dès 1863, le concept selon lequel l'initiation et la formation de tumeurs peuvent être déclenchées par une inflammation chronique est apparu. Le chercheur Virchow a observé que les cellules inflammatoires peuvent infiltrer et s'accumuler dans les tumeurs lui permettant d'émettre l'hypothèse que le cancer se développe à partir de sites inflammatoires. Plusieurs données cliniques et de recherches suggèrent que l'initiation des cancers est due à une maladie inflammatoire. L'inflammation est une réponse bénéfique activée pour protéger le corps contre les blessures et les infections pathogènes, permettant une réaction immunitaire, mais elle peut aussi favoriser les maladies néoplasiques. Les interleukines (IL), l'interféron gamma (IFN-gamma) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) sont des molécules appelées *cytokines* et *chimiokines* qui sont libérées par les cellules immunitaires au cours du processus inflammatoire auto-stimulant cyclique. Ces médiateurs stimulent ensuite d'autres cellules immunitaires pour activer les processus inflammatoires. L'inflammation a une activité à la fois pro- et anti-tumorigène. Dans le cas *anti-tumorigène*, l'inflammation stimule les cellules immunitaires qui libèrent des médiateurs inflammatoires afin de protéger le corps contre les infections et les blessures et ces actions sont résolues lorsque les menaces sont atténuées. A l'inverse dans le *scénario pro-tumoral*, le processus est désorganisé et le contrôle équilibré des activités pro-inflammatoires et pro-résolution est perdu.

Selon l'étude de Carol J. Fabian et ses collaborateurs (31), la production de cytokines et l'inflammation sont reconnues comme étant importantes pour le développement et la progression du cancer, au même titre que la cancérogénèse. Par exemple, pour le cancer du sein, entre le tissu mammaire normal, la maladie mammaire proliférative et le cancer du sein, on observe une augmentation progressive des macrophages et des lymphocytes T activés.

➤ Processus d'inflammation à l'initiation du cancer

Les sites d'infections et de blessures sont souvent l'origine de nombreux cancers en entraînant une réaction de protection de l'hôte. Les leucocytes inflammatoires dont les lymphocytes, les macrophages et les neutrophiles migrent vers le site lésé et produisent des espèces réactives d'oxygène et d'azote afin de protéger l'hôte contre les infections et les blessures. C'est dans le cas d'infections prolongées qu'une inflammation chronique s'installe entraînant une lésion tissulaire et une régénération de l'environnement par des espèces oxydantes hautement réactives sécrétées par des cellules inflammatoires. Celles-ci vont venir altérer la réplication de l'ADN dans l'épithélium en prolifération provoquant des mutations ponctuelles, des délétions ou des réarrangements qui vont altérer le génome. Il apparaîtrait que le stress oxydatif lié à l'inflammation joue un rôle important dans la formation du cancer de la prostate, ceci suggérant que la prise d'antioxydants alimentaires pourrait réduire ce risque. A la suite de ces réactions inflammatoires, le microenvironnement tumoral contient différents types de cellules (cellules immunitaires innées, adaptatives, cellules cancéreuses et stromales environnantes) qui vont communiquer entre elles soit par contact soit grâce aux cytokines et chimiokines qui vont réguler la croissance tumorale. Les cellules inflammatoires ayant un rôle pro-tumoral vont induire la libération des facteurs de croissance et de survie, la stimulation des dommages de l'ADN et la promotion de l'angiogenèse. De plus, elles vont faciliter l'invasion des cellules tumorales en masquant la propagation de ces dernières *via* le système lymphatique et la capillarité de sorte qu'elles ne soient pas détectées par le système de défense de l'hôte.

Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie chimioprévention, les observations selon lesquelles la prise d'AINS sur le long terme est liée à une diminution du risque de cancer sont des preuves solides de l'implication de l'inflammation dans le développement du cancer. Deux études ont été menées. La première étude, datant

de 1997 dirigée par l'OMS (32) et comprenant 662 424 participants, a montré une réduction de 40% des décès liés au cancer du côlon sur une période de 6 ans avec une prise d'au moins 16 fois par mois d'aspirine. Dans la deuxième étude (33), une diminution des récives à distance et de la mortalité du cancer du sein serait associé à la prise d'aspirine après le diagnostic du cancer. L'aspirine inhibe préférentiellement la Cox-1 mais elle peut inhiber les deux isoformes des cyclooxygénases. Le gène Cox-1 est exprimé de manière constitutive dans la plupart des tissus alors que le gène Cox-2 est fortement exprimé dans de nombreuses tumeurs malignes humaines. Des souris génétiquement modifiées déficientes en Cox-1 ou en Cox-2 ont fourni un outil pour analyser leurs fonctions dans la cancérogénèse. S'il est effectué une mutation sur le gène de la polypose adénomateuse familiale appelé APC, 100% des souris présente une néoplasie intestinale. Néanmoins, si la mutation du gène APC est effectuée et que les souris sont déficientes en Cox-1 ou Cox-2, alors la tumorigénèse est réduite de 80%. Par conséquent, l'inhibition des Cox peut constituer une approche anticancéreuse alternative. Il apparaît clairement que l'inflammation chronique est un facteur de risque déterminant dans le déclenchement du cancer, et qu'il existe des possibilités de traitement en prévention. L'EPA et le DHA ont également un rôle important dans la production de médiateurs lipidiques bioactifs au sein de la résolution de l'inflammation qui sera développé dans un chapitre suivant.

2) Les voies de communication intracellulaire

Il existe une grande interaction entre les cellules grâce à des centaines de molécules pouvant être des protéines, des petits peptides, des acides aminés, des nucléotides, des dérivés d'acides gras, des gaz... Ces molécules vont se fixer sur un récepteur entraînant des évènements intracellulaires se traduisant par une modulation de la croissance, la prolifération ou la mort cellulaire, la différenciation, la réponse immune ou d'autres fonctions cellulaires *via* la régulation de gènes codant pour des facteurs de croissance, des cytokines, des chimiokines, des protéases... Il existe plusieurs voies de signalisations intracellulaires qui vont être décrites ci-dessous afin de mieux comprendre leur fonctionnement et la conséquence qu'un dérèglement peut entraîner. Majoritairement, les récepteurs sont des protéines transmembranaires situées à la surface de la cellule sur lesquels vient se fixer des ligands engendrant une

cascade de signaux intracellulaires et modifiant ainsi le comportement de la cellule. Il existe aussi des récepteurs intracellulaires dont les ligands sont suffisamment petits et hydrophobes pour diffuser à travers la membrane plasmique et venir se fixer.

a) Les récepteurs couplés aux protéines G

Ces récepteurs forment la plus grande famille des récepteurs cellulaires de surface et sont constitués de 7 domaines transmembranaires reliés entre eux par des boucles intra et extracellulaires. Les protéines G sont quant à elles constituées de trois sous unités (α , un dimère $\beta\gamma$ et un récepteur). Lorsque le ligand se fixe, une modification de conformation du récepteur active les protéines G, induisant une dissociation du complexe trimérique et modulant l'activité de nombreux effecteurs. Plusieurs messagers (dont des enzymes) vont être produits, activant les protéines ou les gènes cibles et vont venir modifier le comportement de la cellule.

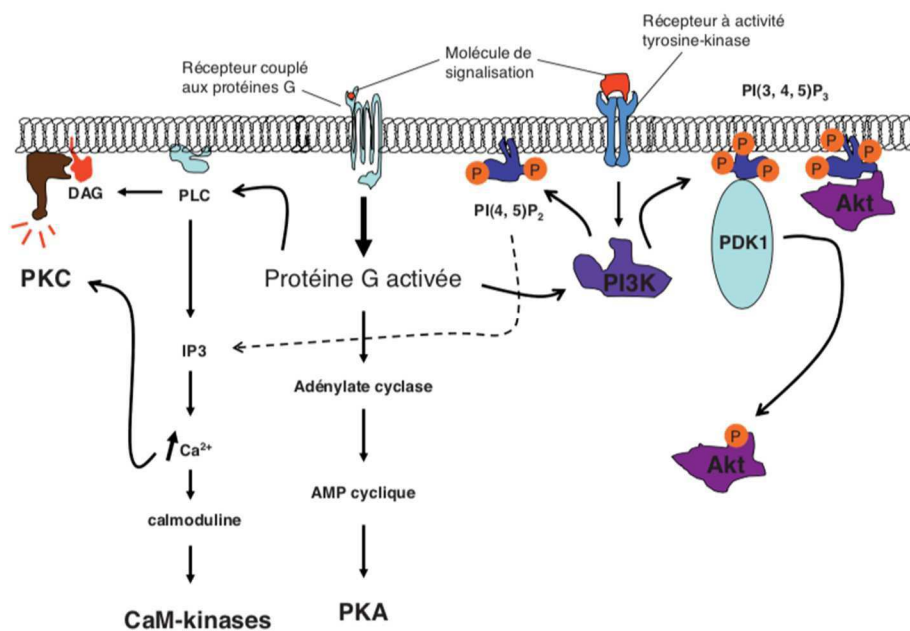


Figure 10. Exemple de quelques voies de signalisations activées par les récepteurs couplés aux protéines G (34)

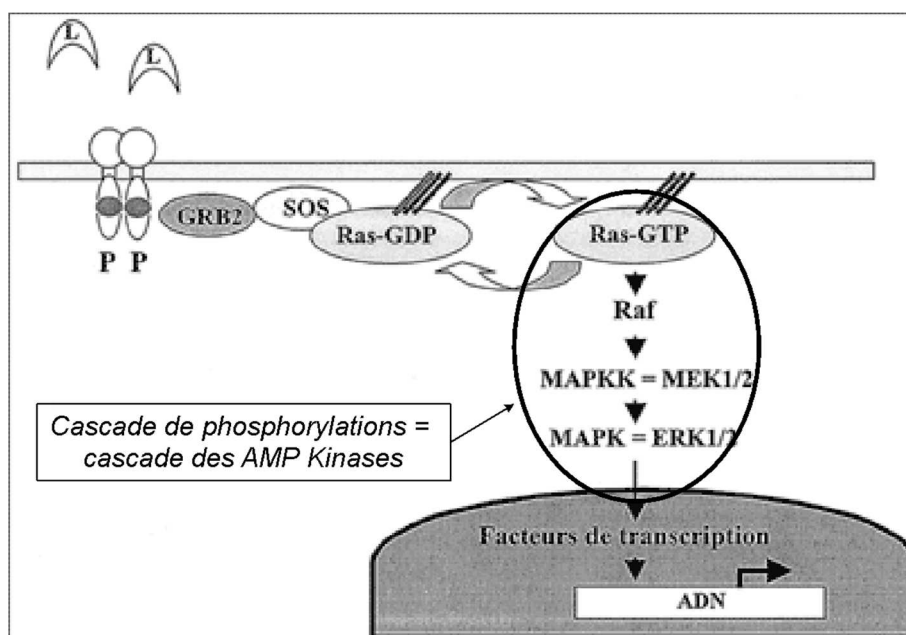
b) Les récepteurs à activité tyrosine-kinase

Ce sont des molécules transmembranaires présentes sous forme monomérique et qui traversent qu'une seule fois la membrane cellulaire. Néanmoins, elles se

dimérisent lors de la fixation du ligand spécifique au niveau du domaine extracellulaire du récepteur et une stimulation de l'activité tyrosine kinase au domaine intracellulaire est induite. Une fois activé, le récepteur attire différentes protéines qui vont venir stimuler une ou plusieurs voies de signalisation pour *in fine* induire une activité métabolique ou mitogénique. De nombreux agents cellulaires interagissent avec les récepteurs à activité tyrosine kinase tels que des facteurs de croissance, des hormones ou bien encore des cytokines.

c) La voie de transduction Ras/MAP kinase

Ras est une petite protéine G monomérique ayant une activité GTPase intrinsèque responsable de l'hydrolyse du glucose triphosphate (GTP) en glucose diphosphate (GDP) fonctionnant comme un interrupteur qui met la protéine hors circuit. Pour qu'elle soit active, la protéine doit être recrutée à la membrane. Une fois activée, elle recrute et active à son tour une protéine kinase appelée Raf qui va mettre en route une chaîne de réactions de phosphorylations appelées "cascade des MAP kinases". MAPK est la dernière protéine kinase de la cascade, elle est transloquée dans le noyau où elle catalyse principalement le facteur de transcription de la protéine activatrice 1 (AP-1). Les MAP kinases vont ensuite s'unir à des sites de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et activer la transcription de gènes pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire.



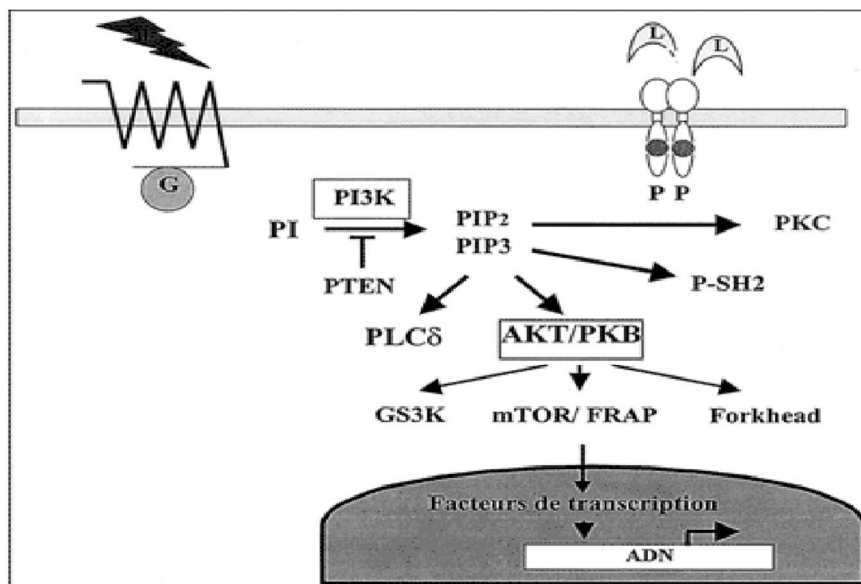
Légende: L : ligand; MAPK : mitogen-activated protein kinase; P : phosphate

Figure 11. La voie de transduction Ras/MAP kinase (34)

Dans 40% des tumeurs malignes humaines, on observe une mutation de la protéine Ras qui va rester sous une forme active et par conséquent, va envoyer en permanence un message de prolifération.

d) La voie PI3Kinase/AKT

Le phosphatidylinositol (PI3K) peut être activé par les récepteurs à activité tyrosine-kinase mais aussi par les récepteurs couplés aux protéines G. Cette voie est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaires. L'activation de PI3K génère un signal qui recrute la protéine-kinase B (AKT) au niveau de la membrane cellulaire. Lorsque AKT est activée par diverses réactions, elle est relâchée dans le cytosol favorisant ainsi la survie cellulaire par l'inhibition de protéines pro-apoptotiques et/ou la transcription de gènes codant pour la survie. Dans certains cancers, cette voie peut subir une activation constitutionnelle, en rapport avec une amplification du gène PI3K ou une surexpression de certains récepteurs. Une autre cause peut être une diminution de l'activité des phosphatases ne permettant pas notamment de réguler négativement cette voie.



Légende: GS3K : Glycogène synthase 3 kinase; L : ligand; PI : Phosphoinositide; PIP : Phosphoinositol phosphate; PKB : Protéine kinase B; PKC : Protéine kinase C; PI3K : Phosphatidylinositol 3 kinase; PLC : Phospholipase C; P-SHA2 : Protéine avec domaine SH2; TK : Tyrosine kinase; P : Phosphate.

Figure 12. La voie PI3Kinase/AKT (34)

e) La voie NF- κ B

Les protéines NF- κ B sont des dimères formés à partir de 5 protéines. Cette voie est majeure dans l'organisme vivant car sa délétion est létale. NF- κ B occupe une place centrale dans la survie, la différenciation, l'activation et la réponse immune des cellules notamment les lymphocytes et permet la différenciation des cellules présentatrices d'antigènes comme entre autres, les cellules dendritiques. NF- κ B induit l'apoptose en intervenant dans la sélection négative des lymphocytes B.

f) La voie des récepteurs TLR

Les récepteurs TLR ont comme ligands les produits microbiens ou PAMP et vont stimuler les voies de signalisation intracellulaire qui vont pouvoir être séparées en deux groupes :

- Les cellules dépendantes de la protéine adaptatrice MyD88 déclenchant une production de cytokines inflammatoires avec une activation rapide de NF- κ B et des MAPK,
- Les cellules dépendantes de la protéine adaptatrice MyD88 avec une activation lente de NF- κ B et des MAPK.

La réponse immune innée est médiée par les récepteurs TLR.

Suite à l'explication des différentes voies de communication, il est plus aisé de comprendre que durant la carcinogenèse, une diminution des mécanismes normalement impliqués dans le contrôle de la division cellulaire est en rapport avec l'activation des voies de signalisation intracellulaires. Différentes anomalies (surexpression de facteurs de croissance provenant de plusieurs causes) viennent moduler l'expression des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose. Par conséquent, plusieurs approches thérapeutiques émergentes interviennent spécifiquement aux différentes étapes du développement tumoral.

C. Intérêt des AGPI dans la prévention du cancer colorectal

1) Facteurs de risque spécifiques au cancer colorectal et importance des oméga-3

Selon Moghaddam AA. *et al.* (35), le cancer colorectal est la troisième cause de décès dans le monde. Les facteurs héréditaires et familiaux sont une des causes du CCR mais le mode de vie tel que l'alimentation, le tabac, l'inactivité physique, la consommation d'alcool ont une importance primordiale dans l'apparition du cancer colorectal. Par cette étude, il a été rapporté que les personnes obèses présentent un risque de CCR plus élevé de 7 à 60% par rapport aux individus ayant un indice de masse corporelle normal (IMC), c'est-à-dire compris entre 18,5 et 25.

Selon une étude coréenne (36), l'obésité et l'hyperglycémie sont positivement liées à la formation avancée d'adénomes colorectaux. Le type et la quantité de graisses alimentaires dont la composition d'AGPI diffère ont une implication dans l'étiologie et la pathogénie du cancer. Un déséquilibre des AGPI en faveur des acides gras saturés est en défaveur d'un bon développement et d'une bonne croissance cellulaire. Ce déséquilibre peut entraîner la formation de foyers de cryptes aberrantes du côlon (ACF) et augmenter l'incidence et la multiplicité des tumeurs du côlon. C'est pour cette raison que des études épidémiologiques suggèrent qu'un ratio élevé d'AGPI $\omega 3 / \omega 6$ pourrait être la stratégie optimale pour réduire le risque de cancer. Des études épidémiologiques (37; 38) ont révélées que la population d'esquimaux au Groënland ayant un régime alimentaire riche en $\omega 3$ ont une incidence du CCR bien plus faible que la population occidentale qui à l'inverse consomme bien plus d' $\omega 6$, entraînant un risque élevé de maladie inflammatoire de l'intestin et de carcinogenèse du côlon. Des études récentes citées précédemment portant sur l'EPA et le DHA ont montré un intérêt pour l'utilisation des $\omega 3$ pour la prévention et le traitement du cancer. Les $\omega 3$ exerceraient des actions anticancéreuses en influençant la prolifération cellulaire, la survie cellulaire, l'angiogenèse, l'inflammation et les métastases. L'inflammation a un

effet néfaste déterminant sur le cancer gastro-intestinal et il est connu que les $\omega 3$ ont d'excellentes actions anti-inflammatoires, antioxydantes et réparatrices.

Comme expliqué précédemment, l'adénome est le stade précancéreux dans le cancer colorectal qui offre une fenêtre d'opportunité pour intervenir sur un plan préventif. Récemment, il a été reconnu que les $\omega 3$ avaient une action antitumorale dans le cancer du côlon. L'administration d' $\omega 3$ durant la carcinogenèse colorectale chez les rongeurs s'est avérée efficace pour réduire la taille et le nombre des tumeurs colorectales (39). Selon deux études (40; 41), des données *in vitro* et *in vivo* d'études expérimentales ont montré de fortes indications sur le traitement du cancer et la prévention des $\omega 3$ contre le cancer colorectal. L'étude de Kim S. *et al.* (42) a permis de mettre en avant une réduction significative du risque de cancer colorectal liée à la consommation totale d' $\omega 3$. Une étude sur 861 patients (363 cas d'adénome colorectal et 498 témoins) des taux sériques d' $\omega 3$ mesurés et comparés a permis de montrer une réduction significative du risque d'adénome colorectal entre le niveau bas d' $\omega 3$ (<1.8%) et le niveau élevé (>2.3%). Une étude dirigée par Stephenson (43) portant sur des rongeurs ayant un régime alimentaire enrichi en $\omega 3$ par rapport à un régime témoin ont systématiquement montré une réduction de 20 à 50% de l'incidence tumorale induite chimiquement, ainsi qu'une réduction de 30 à 70% de la multiplicité tumorale.

2) Mécanismes des $\omega 3$ dans la prévention du CCR

Stephenson et ses collaborateurs (43) ont pu fournir de fortes indications concernant les actions anti-tumorales des $\omega 3$ sur les caractéristiques du cancer.

- Les $\omega 3$ inhibent les médiateurs de signalisation cellulaire qui sont en concentration élevée dans la carcinogénèse, notamment la protéine kinase C, le récepteur du facteur de croissance épidermique, le Ras et la voie NF- κ B.
- Les $\omega 3$ induisent l'apoptose des cellules cancéreuses *via* la modulation des récepteurs PPAR.
- En supprimant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), et en diminuant la migration et la formation de tubes, les $\omega 3$ réduisent l'angiogenèse.

- Les $\omega 3$ diminuent l'adhésion cellule-cellule en régulant négativement l'enzyme qui inhibe la réorganisation du cytosquelette et en réduisant l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire et des cellules vasculaires.

Cockbain *et al.* (44) ont eux aussi proposés quatre actions antitumorales qui se recoupent plus ou moins avec celles exposées auparavant.

- Effets anti-inflammatoires des $\omega 3$

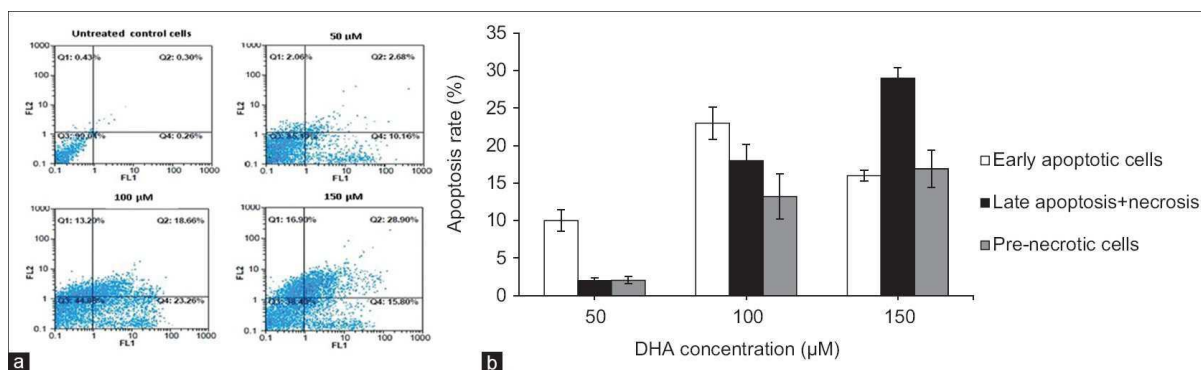
Une inflammation aiguë non résolue devient chronique ce qui entraîne alors des pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse qui sont connues pour être des facteurs favorisant le développement du cancer du côlon. La synthèse des PG dépendante de la COX-2 dans la muqueuse du côlon, en particulier la PGE₂, joue un rôle essentiel dans les premiers stades de la cancérogenèse colorectale. Les $\omega 3$ exercent une action anti-inflammatoire en modulant l'activité de la COX-2. Pour cela, les $\omega 3$ doivent servir de substrat à la COX-2 au lieu de l'AA, entraînant une réduction de la formation de prostaglandines pro-tumorigènes de la série 2 (PGE₂) en faveur des PGE₃ dans les cellules CCR qui semblent avoir une activité anti-tumorigène *in vitro* et inhibe la signalisation du récepteur PGE₂-EP₄ pro-tumorigène dans les cellules CCR. Ils peuvent aussi se lier au substrat de la COX-2 et ainsi inhiber son activité.

- Effets des $\omega 3$ sur les radeaux lipidiques

L'incorporation d' $\omega 3$ modifie la fluidité, la structure et/ou la fonction des radeaux lipidiques. Pour rappel, les radeaux lipidiques sont de petits segments enrichis en cholestérol et en sphingolipides présents dans les membranes de la plupart des cellules. Les perturbations de la composition de ces microdomaines modifient la fonction des protéines résidentes et la signalisation. Or, la localisation de certains récepteurs est cruciale pour la signalisation des récepteurs en aval et contrôler la prolifération et l'apoptose. Ceci vaut pour les récepteurs couplés à la protéines G, les TLR et le récepteur du facteur de croissance épidermique. Par exemple, le DHA déplace plusieurs oncoprotéines associées aux radeaux, notamment les récepteurs EGF. Il réduit également les niveaux totaux et les activités des protéines par divers processus ce qui entraîne un effet anticancéreux par modification de la signalisation au niveau des radeaux lipidiques (45).

➤ Effets des $\omega 3$ sur l'apoptose

Les $\omega 3$ peuvent avoir un effet anti-tumoral par l'altération de l'état d'oxydo-réduction cellulaire, car ils augmentent les espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont hautement peroxydables. L'augmentation intracellulaire du taux de ROS va induire l'apoptose des cellules cancéreuses. Récemment, il a été suggéré que le DHA pourrait exercer des effets pro-apoptotiques dans les cellules cancéreuses *via* la régulation des gènes apoptotiques et anti-apoptotiques. La survivine est un gène anti-apoptotique qui s'est avérée être régulé positivement dans le cancer colorectal (46). La survivine est rarement exprimée dans les tissus sains et elle est impliquée dans l'inhibition de l'apoptose ainsi que dans la régulation de la division cellulaire, ce qui en fait un marqueur idéal pour la thérapie dirigée contre le cancer. La caspase 3 est le bourreau ultime, son activation est considérée comme la dernière étape de nombreuses voies de l'apoptose. Cette protéine est inhibée par la survivine, suggérant une relation entre l'apoptose et le cycle cellulaire.



D'après la figure ci-dessus, après 48 heures de traitement au DHA, le taux d'ARNm de la survivine est réduit de 63% et de 46% aux concentrations de 50 et de 100 μM de DHA, respectivement, par rapport aux cellules non traitées. De plus, la DHA va induire l'activation de la caspase 3 de manière dose-dépendante. Les cellules étudiées (LS174T) représentent un stade précoce du développement de la tumeur, permettant l'évaluation des effets du DHA sur l'apoptose et la prolifération cellulaire à un stade précoce, d'initiation et de progression de la tumeur. L'étude montre que le DHA réduit considérablement la viabilité et la prolifération des cellules cancéreuses colorectales et favorise l'apoptose par rapport aux cellules non traitées. Pour cela, le DHA induit l'apoptose *via* la régulation à la baisse de la survivine permettant d'activer la caspase-

3, dernière étape de l'apoptose. La survivine étant exprimée à un stade précoce du CCR est connue pour être liée à la résistance des cellules cancéreuses à l'apoptose et elle semble être une cible médicamenteuse précieuse.

➤ Effets des métabolites des $\omega 3$

Le DHA et ses métabolites ont un potentiel préventif dans la cancérogénèse du cancer du côlon *via* la génération de médiateurs anti-inflammatoires et pro-résolvants (48). Les $\omega 3$ produisent les résolvines, protectines et marésines qui agissent comme un signal d'arrêt de la réponse inflammatoire et possèdent en plus de puissantes propriétés anti-inflammatoires et anti-cancérigènes. Il a été mis en avant un déficit de ces signaux endogènes anti-inflammatoires dans le tissu adipeux d'individus obèses. Or, les patients obèses atteints d'un cancer du côlon présentent des taux nettement élevés de la protéine kinase C traduisant une inflammation chronique caractérisée par une sécrétion anormale d'adipokines pro-inflammatoires. Par conséquent, l'inflammation est un lien entre l'obésité et le cancer du côlon (49). Le rétablissement des taux de médiateurs soit par un apport exogène soit par une alimentation enrichie en $\omega 3$ améliore l'état inflammatoire du tissu adipeux et bloque ou retarde la carcinogenèse associée à l'inflammation. Le schéma suivant permet de se rendre compte qu'à partir de l'acide alpha linoléique est formé par une suite d'élongations et de désaturations l'EPA et le DHA. A leur tour, ces AG subissent l'action des enzymes COX2 et LOX pour produire les métabolites suivants : résolvines, protectines aux propriétés anti-inflammatoires et pro-résolvants.

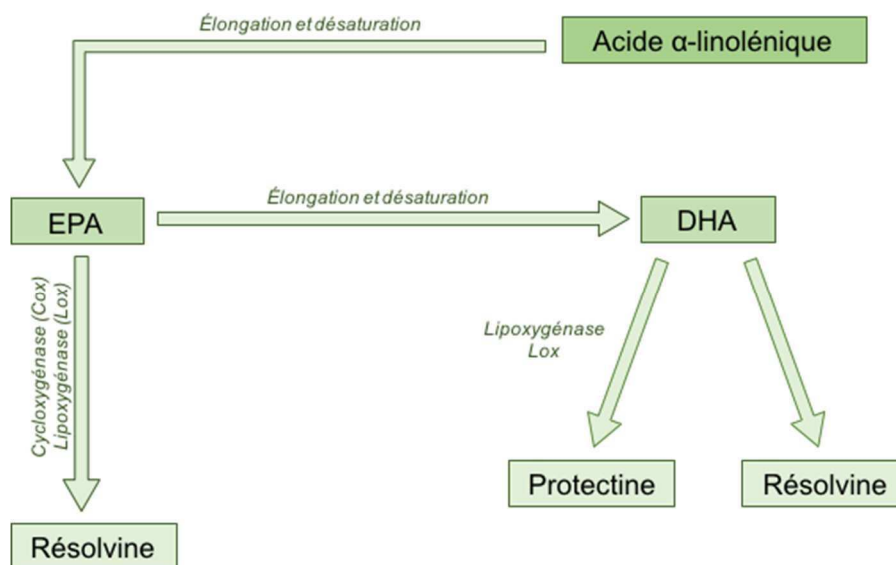


Figure 14. Métabolisme des oméga-3 en métabolites anti-inflammatoires (50)

➤ Modèle animal transgénique : Fat-1

Jong-min Park *et al.* (études précédemment citées) ont mis en place un modèle animal pour étudier le mécanisme chimio-préventif de ω 3. C'est un modèle de souris transgénique *Fat-1*, qui est capable de synthétiser de manière endogène les ω 3 dans leur tissu à partir de ω 6. Cette synthèse est rendue possible grâce à l'expression du transgène *Fat-1* codant pour une désaturase n-3 et permettant ainsi la production de ratios ω 3/ ω 6 élevés en éliminant les variations potentielles du régime alimentaire. Par conséquent, la souris transgénique *Fat-1* est un système *in vivo* précieux pour élucider le rôle des ω 3 dans la carcinogenèse.

Grâce à ce modèle, Nowak (51) et Jia (52) ont pu montrer que malgré l'induction de tumeurs du côlon par le sulfate de dextrane de sodium (DSS) et l'azoxyméthane (AOM), l'incidence et le taux de croissance des tumeurs est plus faible chez la souris transgénique *Fat-1*, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. Song *et al.* ont également signalé que la croissance du cancer du pancréas *in vivo* étaient significativement réduite lorsqu'elles étaient inoculées à des souris transgéniques *Fat-1*. Il en est de même pour la formation et la croissance de mélanomes chez les souris transgéniques *Fat-1*. Par conséquent, de nombreuses études démontrent qu'une consommation enrichie en ω 3 alimentaires permet de diminuer le risque d'avoir un cancer gastro-intestinal et en particulier un CCR.

D. Les oméga-3 en traitement adjuvant à la chimiothérapie

Les chimiothérapie et radiothérapie ne sont pas sans conséquence pour l'organisme. Ces traitements présentent des effets secondaires et sont accompagnés de toxicités locales ou systémiques. Pour faire face à ces traitements, l'organisme développe des résistances comme celles des cellules souches colorectales qui deviennent chimiorésistantes (53). Ces cellules représentent une cible thérapeutique à privilégier.

1) Les traitements du cancer colorectal

a) La chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de référence du cancer colorectal sauf contre-indication particulière. Elle peut être proposée à tous les stades de la maladie. L'intervention consiste à enlever la zone du côlon comprenant la tumeur ainsi qu'une marge de sécurité afin de ne pas laisser de cellules cancéreuses en place. Lorsque la tumeur reste très localisée sans atteinte ganglionnaire, l'intervention chirurgicale est dite curative. Néanmoins une chimiothérapie est souvent prescrite en complément de la chirurgie.

b) Chimiothérapie

➤ Généralités

D'après le site de la Fondation ARC (54), la chimiothérapie peut être prescrite à tous les stades de la maladie. Avant une chirurgie, on parle de chimiothérapie néoadjuvante ; ce traitement a alors pour but de diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie afin de faciliter la résection. Pour des tumeurs plus évoluées, la chimiothérapie adjuvante est recommandée après la chirurgie dans le but de réduire le risque de récurrence. Enfin, pour les cancers colorectaux métastasés, la chimiothérapie est systématiquement prescrite, que ce soit avant une première opération chirurgicale afin de la faciliter ou à la place de la chirurgie lorsque celle-ci n'est pas envisageable. Elle est alors appelée chimiothérapie métastatique.

La chimiothérapie du cancer du côlon et de rectum fait appel à une ou plusieurs molécules administrées en cures de plusieurs jours, espacées chacune de plusieurs jours ou semaines. Elle est principalement administrée par injection soit par un site implantable, soit directement en intraveineux ou encore par voie orale.

Les principales molécules sont :

- Le 5-fluoro-uracile ou 5-FU (injectable),
- La capécitabine ou Xéroda® (orale),

- L'oxaliplatine ou Eloxatine® (injectable),
- L'irinotécan ou Campto® (injectable),
- Le raltitrexed ou Tomudex® (injectable).

La chimiothérapie de référence actuelle associe 5-FU, acide folinique et oxaliplatine par cure de 2 jours tous les 15 jours pendant 6 mois. Le protocole est déterminé par une équipe de professionnels de santé après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec l'avis et l'accord du patient. Dans les cas comportant des métastases, une thérapie ciblée est proposée en plus de la chimiothérapie.

L'étude « *Modulation de l'effet des agents anticancéreux utilisés lors de cancer du côlon par l'utilisation des acides gras polyinsaturés de type oméga-3* » (55) a étudiée l'intérêt d'associer les agents de chimiothérapie classiques aux ω 3 dans le traitement du cancer du côlon. Pour cela, une co-administration d' ω 3 ou ω 6 avec le 5-fluorouracile (5-FU), de l'oxaliplatine (Ox) ou de l'irinotécan (CPT-11) a été évaluée sur la lignée d'adénocarcinome colorectale humaine HT-29. La viabilité cellulaire a été déterminée au moyen d'un test MTT qui est un test rapide de numération des cellules vivantes. L'apoptose et le cycle cellulaire ont été analysés par cytométrie de flux après marquage. Les résultats ont montré une diminution de la viabilité cellulaire après traitement avec les ω 3 à des doses sub-toxiques de 5-FU, Ox, ou CPT-11. Néanmoins, il n'y a pas d'effet significatif avec les ω 6. L'analyse par cytométrie de flux démontre que l'émulsion lipidique enrichie en ω 3 augmente l'effet pro-apoptotique des trois agents anti-cancéreux comparé à la chimiothérapie seule. Ces résultats sont confirmés par la formation de corps apoptotiques après stimulation des cellules HT-29 avec le co-traitement. Il existe donc une synergie spécifique entre les ω 3 et les agents anti-cancéreux utilisés dans le traitement du cancer du côlon.

➤ Les effets secondaires

Une chimiothérapie peut entraîner des effets indésirables temporaires non systématiques et qui peuvent être modérés. Les effets indésirables sont plus ou moins accentués en fonction des traitements utilisés car ils ont tous une toxicité spécifique. Ils

sont directement liés au type de médicaments administrés, à leur dose et à leur association, à la réaction individuelle de chaque patient et à l'état général (56). Aujourd'hui, les effets secondaires sont mieux tolérés car mieux appréhendés avec l'administration de médicaments prévenant les principaux désagréments. Ainsi, des antinauséux puissants sont systématiquement associés à la chimiothérapie, en particulier lors de l'utilisation d'oxaliplatine ou d'irinotécan. L'apparition de diarrhées importantes durant les cures essayent d'être palliées par la prescription d'anti-diarrhéiques, de mesures diététiques (régime pauvre en crudités, fruits et légumes riches en fibres, viandes cuites), de pansements intestinaux ou encore de ralentisseurs de transit. Des mucites ou des stomatites peuvent survenir après un traitement par le 5-FU ou la capécitabine. C'est pourquoi des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium et d'antimycosiques peuvent être prescrits en prévention. Des fourmillements au niveau des doigts et des orteils, pouvant être invalidants et prolongés apparaissent lors de l'administration d'oxaliplatine. En début de traitement, ces manifestations sont surtout liées au contact d'objets froids qui doivent être évités. Avec la répétition des cures, ces fourmillements et engourdissements peuvent devenir permanents ce qui entraîne l'arrêt de l'injection d'oxaliplatine. La production de certaines cellules sanguines (globules blancs et rouges) peut être diminuée surtout à la suite d'un traitement comportant l'oxaliplatine et l'irinotécan. Ces effets sont révélés par certains symptômes, notamment une fièvre supérieure de 38°C, des frissons ou un essoufflement. Ils régressent généralement spontanément. Dans certains cas, il est nécessaire de prescrire des facteurs stimulant la moelle osseuse pour permettre la récupération de globules blancs entre deux cures. Des troubles cutanés (rougeurs, gonflements, cloques) peuvent survenir au niveau des pieds et des mains avec des traitements par le 5-FU et la capécitabine. L'hydratation de la peau par des bains réguliers limitent l'ampleur. Les chutes de cheveux sont plutôt rares avec les chimiothérapies du cancer colorectal mais peuvent survenir mais elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

c) Les thérapies ciblées

➤ Généralités

Il est connu aujourd'hui qu'il n'existe pas un cancer par organe mais une multitude de sous-types de cancers présentant chacun des anomalies particulières au sein des

cellules cancéreuses et de leur environnement. Les traitements de médecine de précision visent à bloquer ou corriger ces perturbations en ciblant les anomalies moléculaires qui en sont responsables.

La médecine de précision, ou médecine personnalisée, a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur. Il existe deux types de traitements, les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique. Concernant les thérapies ciblées, il s'agit de molécules développées dans l'intention de bloquer un mécanisme spécifique de développement ou de prolifération de cellules cancéreuses. Les traitements d'immunothérapie spécifique vont quant à eux restaurer l'efficacité du système immunitaire en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, pour lui permettre de détruire les cellules cancéreuses. Il arrive que les cellules cancéreuses parviennent à déjouer le système immunitaire pour ne pas être reconnues comme des cellules étrangères ou anormales, entraînant l'incapacité des mécanismes de défenses de l'organisme de cibler ces cellules tumorales qui vont ainsi proliférer. En pratique, les thérapies ciblées sont utilisées en association avec de la chimiothérapie pour les cancers colorectaux avancés (stade IV, lorsque les métastases sont présentes). Les molécules les plus anciennes et les plus utilisées sont ce qu'on appelle des anticorps monoclonaux, fabriqués afin d'attaquer la tumeur.

Il existe trois médicaments principalement utilisés :

- Le bévacicumab (Avastin®) bloque l'action d'un facteur qui contribue à la vascularisation de la tumeur (appelé VEGF) pour lui apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa croissance. En empêchant la formation de nouveaux vaisseaux, le bévacicumab limite l'apport sanguin vers la tumeur et freine son développement. Il est utile dans le traitement des cancers colorectaux avancés (stade IV) et est utilisé soit avant une chirurgie destinée à l'ablation de métastases soit pour traiter les cancers colorectaux inopérables.

- Le cétuximab (Erbix®) cible le récepteur de l'EGF qui est un facteur de croissance situé à la surface des cellules cancéreuses. Ce facteur est responsable d'une cascade d'événements à l'intérieur de la cellule aboutissant à sa division. S'il est bloqué, la prolifération de la tumeur est stoppée. Les patients présentant une mutation du gène K-RAS ou N-RAS possèdent des cellules cancéreuses moins sensibles à l'action du cétuximab. C'est pour cela qu'une recherche de mutation des gènes RAS

est toujours effectuée chez les patients. Prescrit avec la chimiothérapie, le cétuximab en améliore les résultats.

- Le panitumumab (Vectibix®) bloque également l'action de l'EGF. Son association à la chimiothérapie améliore ses résultats. Il est également indiqué en l'absence de mutation du gène K-RAS.

D'autres molécules, l'affibercept (Zaltrap®) et le régorafénib (Stivarga®) possèdent toutes les deux un mode d'action anti-angiogénique identique à celui du bevacizumab.

➤ Effets secondaires

Dans l'ensemble, les thérapies ciblées sont bien tolérées. Les effets secondaires les plus fréquents sont une hypertension artérielle modérée et une protéinurie. Il est observé aussi de la fatigue, des toxicités cutanées, des nausées, vomissement ou diarrhées. Des traitements peuvent facilement soulager ces symptômes. L'immunothérapie peut provoquer une inflammation de divers organes du corps et peut entraîner des réactions auto-immunes. Les effets indésirables les plus observés sont des diarrhées, des rashes, du prurit, de la fatigue et une diminution de l'appétit. Il peut apparaître aussi une inflammation des nerfs avec des engourdissements, des picotements ressentis, une inflammation des poumons, des toux et des dyspnées

d) La radiothérapie

➤ Généralités

Elle est utilisée pour les cancers du rectum et permet de réduire la taille de la tumeur avant son ablation chirurgicale permettant de diminuer le risque de récurrence locale. C'est un traitement qui consiste à délivrer des doses de rayons dont l'énergie est capable de tuer les cellules cancéreuses. Les séances sont courtes, à raison de cinq fois par semaine sur cinq semaines et se termine par l'intervention chirurgicale six semaines après. La radiothérapie est de plus en plus souvent associée à une chimiothérapie néo-adjuvante (principalement des comprimés de capecitabine) en complément de la chirurgie. Aujourd'hui, des outils technologiques très performants permettent de mieux cibler la dose d'irradiation sur la tumeur permettant aux malades de subir beaucoup moins d'effets secondaires. La radiothérapie n'est généralement

pas utilisée contre le cancer du côlon, sauf si la tumeur ne peut être totalement retirée du fait d'un envahissement important.

➤ Effets secondaires

Ils sont très variables selon les personnes : une rougeur cutanée qui peut être atténuée par des soins locaux, une envie impérieuse d'uriner associée à des sensations de brûlures, appelée cystite radique peut aussi apparaître. Boire beaucoup, et en particulier une eau riche en bicarbonates permet de la soulager.

2) Survivine, protéine p53 et microARN 16-1

Plusieurs médiateurs, tels que les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ou encore les microARNs contribuent à la pathogenèse du cancer colorectal. Les trois médiateurs suivants sont des cibles clés dans le traitement du cancer colorectal, permettant de viser les cellules souches résistantes tout en protégeant les cellules saines.

➤ La survivine

Elle appartient à la famille de protéines inhibant l'apoptose. Elle est surexprimée dans les cellules souches résistantes mais rarement dans les cellules saines. Sa surexpression est considérée comme un facteur de mauvais pronostic dans le CCR et elle est impliquée dans la résistance aux chimiothérapies.

➤ La protéine p53

C'est une protéine importante dans la réponse au stress cellulaire, en permettant l'arrêt du cycle cellulaire ou en induisant l'apoptose afin de prévenir la progression de la tumeur (57).

➤ Le microARN-16

C'est un microARN suppresseur de tumeur inhibé dans le cancer du côlon. Sa surexpression entraîne l'apoptose dans les cellules par le biais de de signalisation intracellulaire.

Les $\omega 3$ ont un rôle protecteur contre le développement du cancer colorectal. L'étude de CY Kuan *et al.* (58) tente à démontrer que les $\omega 3$ auraient une incidence sur les différents stades de la tumorigenèse avec un rôle protecteur sur les cellules et tissus sains pendant le traitement. Dans 40% des cas de cancers colorectaux, une mutation de KRAS est retrouvée, c'est une GTPase appartenant à la famille des protéines Ras ayant un rôle pro-oncogène. Cette mutation de KRAS permet de transmettre le signal de prolifération externe à l'intérieur du noyau par le biais du récepteur de l'EGF. Sa mutation la rend active sans même avoir besoin de passer par son récepteur et entraîne donc une prolifération excessive.

MR. Sam, M.Tavakoli-Mehr et R.Safaralizadeh ont étudié comment le DHA pouvait moduler les protéines p-53, la survivine et microARN-16-1 dans les cellules colorectales avec une mutation de KRAS (59).

➤ Effet du DHA sur les taux d'expression de la survivine

Les cellules ont été traitées avec différentes concentrations de DHA afin d'évaluer les taux d'expression de la survivine. D'après les résultats du tableau ci-dessous, une concentration de 100 μ M/L de DHA amène un taux minimum d'expression du gène de la survivine comparé à des cellules non traitées au DHA. Il en est de même pour les taux de la survivine, une concentration de 100 à 150 μ M/L suffit pour avoir un taux bas comparé aux cellules non traitées.

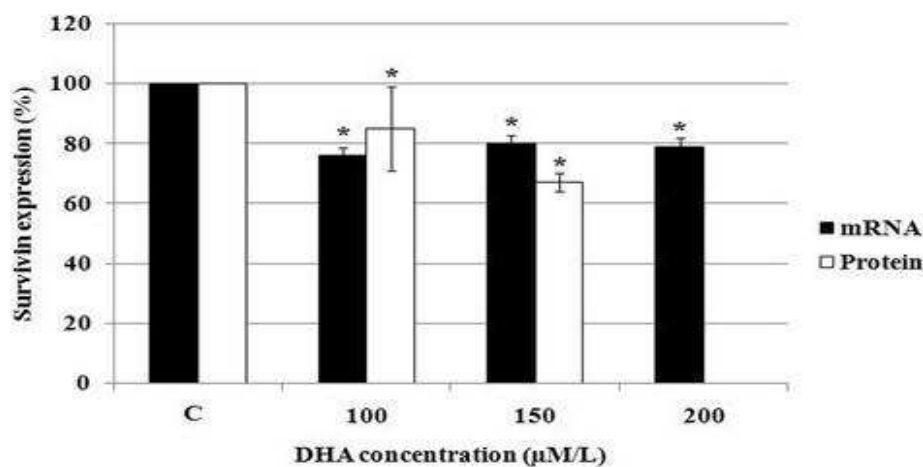
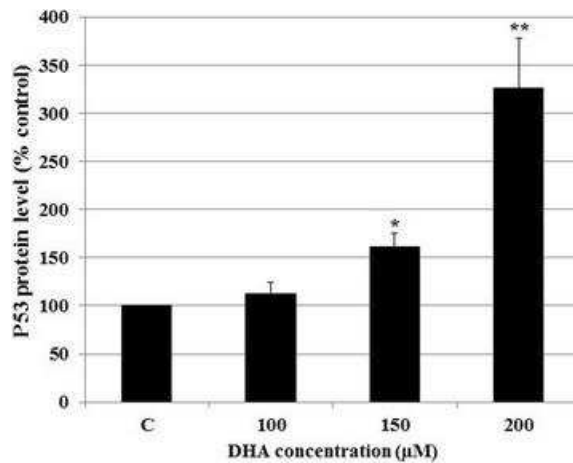


Figure 15. Effet du DHA sur la survivine (59)

➤ Effet du DHA sur la protéine p53



Plus la concentration de DHA est importante, plus le taux de protéine p53 diminue. Une concentration de 200µM/L de DHA diminue considérablement le taux de la protéine p53 dans les cellules.

Figure 16. Effet du DHA sur la protéine p53 (59)

➤ Effet du DHA sur l'expression du microARN-16-1

Le DHA induit une augmentation importante du microARN-16-1 de façon dose-dépendant. Une concentration de 150 µM/L de DHA entraîne 171% d'augmentation de l'expression de microARN-16-1 comparé aux cellules non traitées.

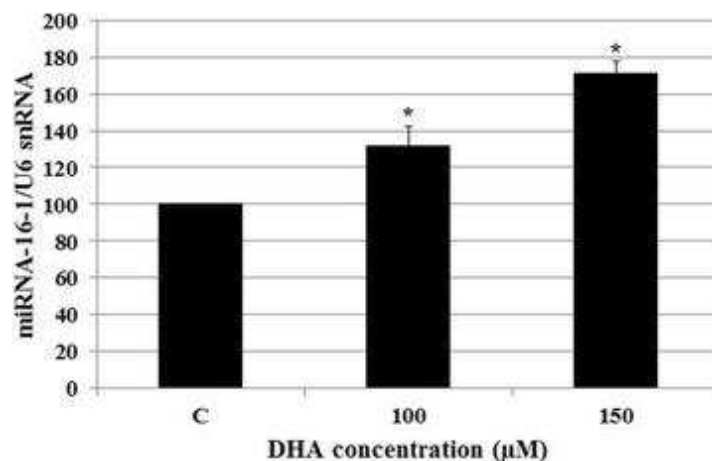


Figure 17. Effet du DHA sur le microARN-16-1 (59)

➤ Effet du DHA sur l'activation de la caspase 3

L'expression de la caspase 3 entraîne l'apoptose et permet donc de se rendre compte de son activité. Après 48 heures de traitement avec le DHA, le niveau d'activation de la caspase 3 a augmenté de façon dose-dépendante avec le DHA.

➤ Effet du DHA sur l'apoptose

Le DHA va induire une augmentation de l'apoptose de façon dose-dépendante. Ainsi, après traitement de 48 heures, le nombre de cellules apoptotiques a augmenté de 3.6% à 98.1%, sans induire de nécrose.

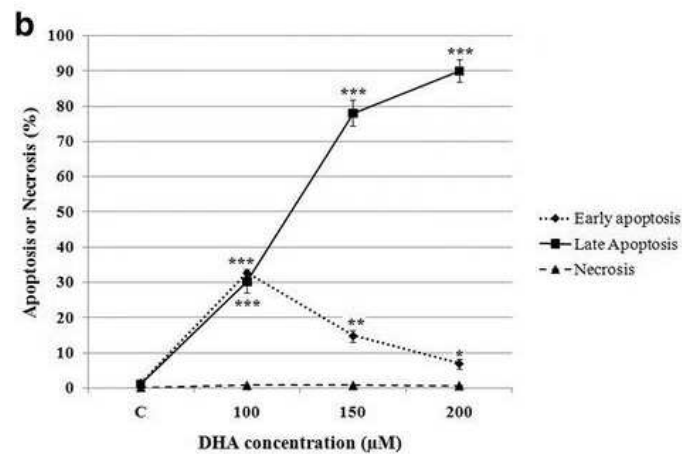


Figure 18. Effet du DHA sur l'apoptose (59)

Cette étude a permis de montrer que le DHA diminue le nombre de cellules en induisant leur apoptose dans un groupe de cellules souches colorectales résistantes avec KRAS muté. L'augmentation de l'expression de p53 réprime l'activité du promoteur de la survivine induisant une diminution de la survivine, ceci est combiné à une plus haute activation de la caspase 3 et de l'apoptose suggérant ainsi que la DHA permet une augmentation du taux de protéine p53, se traduisant par une apoptose des cellules cibles. MicroARN-16-1 est un suppresseur de tumeur dans plusieurs types de cancers dont le cancer colorectal. Il a été montré que le DHA induit une augmentation significative de l'expression du microARN-16-1 de façon dose-dépendant suivi par l'apoptose. L'expression de mRNA de la survivine est une cible directe du microARN-16-1 dans les cellules colorectales. La surexpression de microARN-16 diminue l'expression de la survivine (60). Il existe donc une relation étroite entre l'expression de la protéine survivine et le microARN-16-1 dans les cellules cibles. La protéine p53 améliore la maturation de différents microARNs dont microARN-16 (61). C'est pourquoi une surexpression de la protéine p53 entraîne une augmentation significative des niveaux de microARN-16 dans les cellules cibles. Tous ces médiateurs sont reliés les uns aux autres et représentent une cible thérapeutique fondamentale. Le DHA joue un rôle dans la modulation des taux de p53, survivine, microARN-16-1 et dans l'augmentation de l'apoptose sans induire de nécrose. Le DHA a un effet cytotoxique

dans différentes cellules cancéreuses sans toxicité pour les cellules saines ce qui représente un avantage considérable.

3) Facteur de croissance endothélial vasculaire, récepteur de VEGF et récepteur de l'EGF

Les études suivantes (62; 63; 64) ont montré que le monoacylglycéride d'AGPI est la forme la mieux absorbée et possédant la meilleure biodisponibilité dans des cellules de cancer colorectal. Ci-après, les graphiques avec les résultats de l'étude (65) qui a évalué l'effet du monoglycéride de l'acide eicosapentaénoïque (MAG-EPA) sur la croissance tumorale et sur les voies d'activation du récepteur de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)(VEGFR) et du récepteur de l'EGF (EGFR) en utilisant un modèle *in vitro* de la lignée cellulaire du cancer colorectal humain HCT116 et un modèle murin *in vivo* de xénogreffe HCT116. Après un traitement avec une dose de 3g/j de ω 3 pour l'homme, les résultats sur le modèle de xénogreffe *in vivo* HCT116 ont montré que MAG-EPA était capable de stopper la croissance tumorale et de réduire la taille de la tumeur jusqu'à 75%. Pour déterminer si MAG-EPA induit la réduction de la formation de la tumeur et des effets anticancéreux, les taux de protéines de VEGF et de HIF-1 α (facteur induit par l'hypoxie, c'est une protéine qui vient apporter l'oxygène nécessaire à l'angiogenèse) ainsi que le niveau de phosphorylation de VEGFR dans des tumeurs dérivés d'animaux témoins ont été déterminés. Les résultats révèlent que MAG-EPA réduit de façon significative les niveaux d'expression de VEGF et HIF-1 α dans les tumeurs ainsi que la phosphorylation de VEGFR.

Figure 19. Effet du monoacylglycéride de l'acide eicosapentaénoïque (MAG-EPA) sur la croissance, la prolifération et les niveaux d'apoptose sur les cellules HCT116 (65)

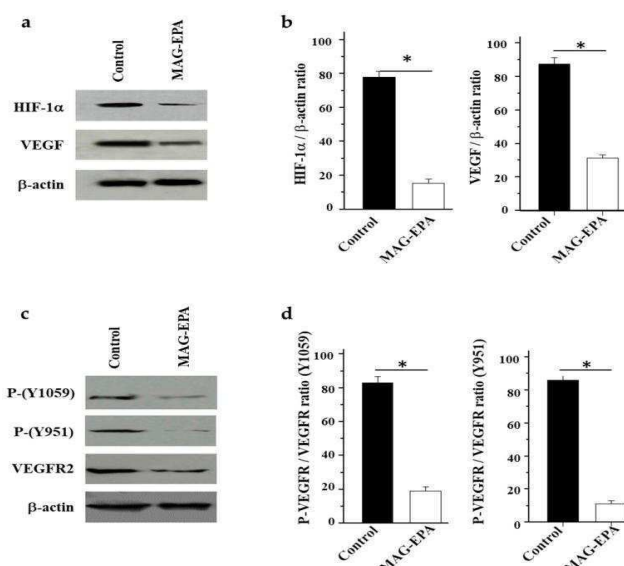


Figure 20. Effet de MAG-EPA sur HIF-1α, sur l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et sur les niveaux de phosphorylation de VEGFR-2 dans les homogénats tumoraux (65)

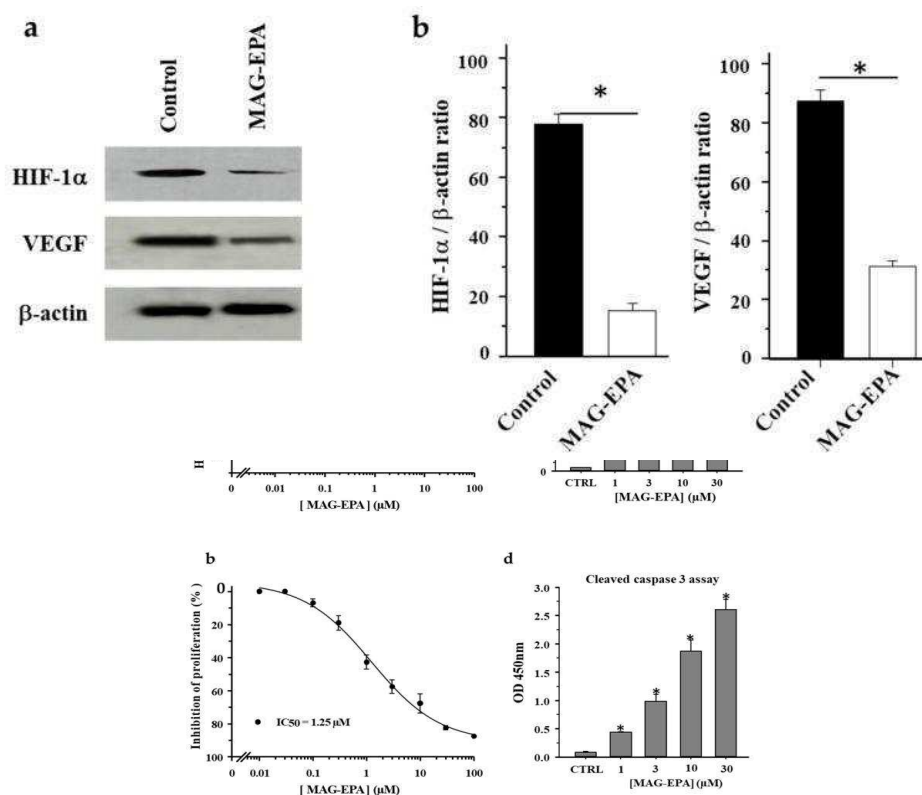


Figure 21. Effet du MAG-EPA sur l'état de phosphorylation de l'EGFR dans les homogénats tumoraux (65)

Après des analyses par western blot (transfert de protéines), il a été observé une réduction de l'expression de la protéine EGFR totale suite au traitement par MAG-EPA. De plus, une diminution de 86% de la phosphorylation de l'EGFR par MAG-EPA par rapport au groupe témoin a été mise en avant. Le VEGF est un facteur angiogénique puissant associé à la progression tumorale et aux métastases dans de nombreuses tumeurs malignes solides (66). C'est aussi un de ces récepteurs principaux (VEGFR-2) qui est exprimé sur des cellules tumorales et impliqué dans la croissance et la progression tumorales. Une thérapie antiangiogénique ciblant le récepteur de la tyrosine kinase pour le récepteur du VEGF inhibe la vascularisation, la prolifération et la croissance des métastases hépatiques du cancer du côlon et augmente significativement l'apoptose des cellules endothéliales et tumorales (67). Or, il a été constaté dans le modèle de xéno greffe que MAG-EPA régulait négativement la forme phosphorylée de VEGFR dans une tumeur, ainsi que son expression.

Le facteur de croissance épidermique EGFR est reconnu comme un acteur important dans l'initiation et la progression du cancer colorectal (68). La surexpression de l'EGFR est fréquente dans de nombreuses pathologies et en particulier dans le cancer colorectal où il est surexprimé dans 60 à 80% des tumeurs et est associé à un mauvais pronostic. L'EGFR est un récepteur multifonctionnel qui joue un rôle clé dans la division, l'apoptose, la différenciation et la migration cellulaire. Les cellules HCT116 expriment des niveaux élevés d'EGFR et constituent un bon modèle pour étudier la modulation de l'EGFR par MAG-EPA. Les taux de phosphorylation de l'EGFR sont diminués par le traitement de MAG-EPA ainsi que la concentration en EGFR dans les tumeurs HCT116. L'hypothèse que l'induction de l'apoptose et de la réduction de la prolifération des cellules HCT116 induites par MAG-EPA peut s'expliquer par une activation réduite des voies VEGFR et EGFR, ainsi que la production de VEGF et de HIF-1 α . L'excellent profil de tolérance et de sécurité des w3, associé à leurs bienfaits pour la santé, font de MAG-EPA un candidat intéressant pour la prévention et le traitement du CCR.

4) Oméga-3 et récurrence du cancer du cancer colorectal

Les cellules souches et de type souches cancéreuses sont des cellules indifférenciées à renouvellement automatique qui seraient l'une des causes principales de récurrence du cancer. L'exposition de ces cellules à la chimiothérapie de type 5-FU + Oxaliplatin (FuOx) entraîne un enrichissement et non pas une inhibition de leur croissance que l'on peut observer chez les cellules HCT-116. Ces cellules chimiorésistantes présentent une formation accrue de colonosphère (amas spontané de cellules cancéreuses sous forme sphérique), une signalisation Wnt/ β -caténine et une signalisation EGFR.

L'étude (69) a été entreprise pour examiner le potentiel préventif et thérapeutique de l'EPA seul ou en association avec la chimiothérapie conventionnelle sur des cellules HCT-116 et HT-29 du cancer du côlon résistantes à la chimiothérapie. Les résultats montrent que la synergie de l'EPA et FuOx sur les cellules résistantes HT-29 augmente de 6,05 fois la susceptibilité des cellules traitées de mourir qu'avec FuOx seul. L'étude a analysé la capacité des cellules résistantes HT-29 et HCT-116 à former des colonosphères afin de déterminer si l'EPA et/ou le FuOx auraient une incidence sur les propriétés de ces cellules. Or, la fréquence de formation de colonosphère est 139 fois plus élevée dans le groupe témoin par rapport aux traitées par EPA+FuOx. Le traitement combiné a induit la désintégration des colonosphères, en particulier dans les cellules HCT-116, alors qu'il n'a pas davantage affecté celle des cellules HT-29. Ceci indique qu'il existe une spécificité de la lignée cellulaire. Le traitement EPA+FuOx retarde la croissance tumorale chez les souris. La combinaison s'est montrée plus efficace que l'EPA seul concernant la taille de la tumeur à 27 et 34 jours après inoculation des cellules résistantes. Après 27 jours, une poussée de croissance a été observée chez les souris témoins traitées avec FuOx alors que les souris traitées par EPA+FuOx n'ont montré aucune croissance tumorale significative. L'EPA permet donc une meilleure efficacité du traitement sur la récurrence de la tumeur.

Pour élucider le mécanisme régulateur de l'inhibition de la croissance et du développement des cellules souches dans le cancer du côlon chimiorésistantes par l'EPA et le FuOx, il a été examiné la localisation et l'activité transcriptionnelle de la β -caténine, connue pour être activé dans le cancer colorectal et joue un rôle critique dans le maintien de la croissance et des propriétés fonctionnelles des cellules souches du côlon (70). La coloration par immunofluorescence indirecte a montré qu'une

localisation nucléaire de la β -caténine était principalement située dans la membrane cellulaire des cellules HT-29 normales. En revanche, les cellules résistantes HT-29 ont montré une localisation nucléaire de la β -caténine. Suite au traitement par EPA+FuOx sur les cellules résistantes HT-29, la β -caténine s'est révélée être principalement localisée sur la membrane cellulaire. Ces données indiquent que le traitement EPA+FuOx inhibe la localisation nucléaire de la β -caténine, prévenant ainsi son activité transcriptionnelle.

ELDA

Number of cells/well	Number of wells plated	Number of wells showing colonospheres			
		Control	FuOx	20 μ M EPA	20 μ M EPA + FuOx
100	24	24	8	17	3
10	24	24	5	5	2
1	24	8	2	3	1
Sphere Forming Frequency (95% CI)		1/3 (1/4 - 1/2)	1/147 (1/251 - 1/86)	1/63 (1/98 - 1/41)	1/417 (1/945 - 1/184)

Tableau 3. Analyse de la dilution (ELDA) de la fréquence de formation de la colonosphère en réponse à l'EPA et/ou au FuOx dans les cellules CRHT-29 (71)

5) Oméga-3 et cachexie

La cachexie est un syndrome multifactoriel qui se développe au cours de la croissance tumorale maligne. Les variations plasmatiques de plusieurs hormones et facteurs inflammatoires se traduisent par un état catabolique intense, une diminution de l'activité des voies anaboliques, une anorexie et une perte de poids marquée. La dégradation élevée des glucides, des lipides et des protéines est associée à une inflammation chronique, à une anémie, une réduction de l'apport énergétique et de l'activité physique conduisant à une perte de masse corporelle, une altération de tolérance aux traitements anticancéreux, une diminution de la qualité de vie et du taux de survie des patients (72).

Des études réalisées dans les années 1970 et 1980 ont mis en lumière des perturbations spécifiques du métabolisme chez les patients cancéreux observant une perte de poids. Les perturbations métaboliques observées sont une augmentation de la production de glucose par le foie à jeun, une lipolyse et protéolyse très enlevées, une réduction de la masse adipeuse, une diminution de la libération et de l'action de l'insuline. Les taux élevés de catabolisme et faible d'anabolisme s'expliquent par la libération de plusieurs facteurs par les tissus tumoraux et le système immunitaire ainsi qu'une concentration plasmatique élevée d'hormones cataboliques et à des taux plasmatiques nettement réduits (73). La croissance tumorale déplace l'équilibre vers un état catabolique plus important en raison des taux plasmatiques élevés d'hormones cataboliques. Les cellules cancéreuses ont des besoins bien plus importants en énergie que les cellules saines, notamment en glucose et en glutamine. On observe une absorption du glucose et une activité glycolytique anaérobie assez élevées dans les tissus tumoraux (69).

La chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie est entravée par l'état affaibli imposé par la cachexie du cancer. Environ la moitié des patients atteints de cancer développent une cachexie et 22% ne survivent pas. Certaines thérapies interventionnelles ont été proposées notamment des thérapies nutritionnelles (diététique, supplément d'acide gras oméga-3), hormonales (insuline), immunologiques, pharmacologiques (clenbutérol) et non pharmacologiques (exercice physique) (74; 75; 76).

L'EPA pur administré sous forme d'acide gras libre à partir de 1g/jour augmenté à 6g/jour en quatre semaines et maintenu pendant 12 semaines a favorisé la stabilisation du poids chez les patients atteints d'un cancer du pancréas (77). Les principaux mécanismes responsables des effets des acides gras sont liés à leur métabolisme. Le DHA inhibe la synthèse des leucotriènes biologiquement actifs de la série 4 et des prostanoïdes de la série 2 en réduisant la quantité d'AA. Quant à lui, l'EPA rivalise plus efficacement les AA avec les enzymes LOX et COX régulées à la hausse par des signaux pro-inflammatoires (78; 79). L'inflammation orchestre la réponse dans la cachexie du cancer par l'augmentation de l'activité des cytokines pro-inflammatoires au cours de la progression du cancer. L'EPA modifie certaines voies de transduction du signal qui expliquent ses puissants effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs. En conséquence à la supplémentation en AGPI n-3, une réponse accrue aux traitements antinéoplasiques a été observée, atténuant les effets

secondaires de la chimiothérapie (80). La combinaison d'EPA avec d'autres composés anti-cachectiques constitue une stratégie pour améliorer la prise de poids et réduire les effets secondaires. La supplémentation en EPA régule la production d'IL-1, d'IL-6 et de TNF- α réduisant la dégradation des protéines en supprimant le système protéolytique (81). Lors de la cachexie, le mécanisme de perte d'appétit peut impliquer des cytokines pro-inflammatoires, une sensibilité à l'insuline, une activité sérotoninergique. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour connaître le rôle des AGPI n-3. La cachexie du cancer est gérée selon une approche multimodale, comprenant une diminution du profil inflammatoire, un apport nutritionnel adéquat et des exercices pour augmenter la masse musculaire. Les AGPI n-3 visent un éventail de cibles pertinentes pour le traitement spécifique de la cachexie du cancer. Ils antagonisent les médiateurs clés de l'inflammation systémique, bloquent les voies cataboliques musculaires et stimulent les voies musculaires anaboliques. L'inhibition de la cascade de signalisation pro-inflammatoire atténue l'atrophie musculaire stimulant ainsi la prise de masse musculaire et améliorant la durée et la qualité de vie des patients cachectiques. L'EPA augmente efficacement la masse maigre et atténue l'effet du PIF sur la dégradation des protéines chez les patients cachectiques. L'EPA diminue l'expression et l'activité de la voie protéolytique ubiquitine-protéasome par un effet direct sur la signalisation du PIF (proteolysis-inducing factor) (82). L'association de l'EPA à l'inhibition de la COX-2 est une stratégie prometteuse pour rétablir le statut de la cachexie. Les patients recevant de l'huile de poisson associée au célécoxib (inhibiteur de la COX-2) présente un gain de poids plus important, une force musculaire accrue et des taux de CRP plasmatiques inférieurs à ceux des groupes recevant de l'huile de poisson plus un placebo (82). Par conséquent, des recherches plus approfondies sont nécessaires non seulement pour identifier les mécanismes précis de l'action des ω 3 sur le patient cachectique, mais aussi pour découvrir de nouvelles approches associant ces molécules à des médicaments anti tumoraux, à une chimiothérapie ou à une radiothérapie.

Conclusion

Ces travaux supportent le bénéfice des ω 3, EPA et DHA, à travers une alimentation enrichie et saine ou grâce à une complémentation, sur la santé en générale, mais aussi sur le cancer colorectal. Aujourd'hui, l'importance de l'équilibre entre les ω 3 et ω 6 n'est plus à prouver. Parmi leurs nombreux bénéfices, les ω 3 jouent un rôle important sur l'hémostase et sur la diminution des triglycérides pouvant exercer un bénéfice dans la prévention ou le traitement de maladies cardiovasculaires et des maladies liées à l'obésité. Ces analyses permettent d'étendre les bénéfices des ω 3 en mettant en avant leurs bienfaits dans la prévention du cancer colorectal mais aussi en supplémentation des traitements, même si cela reste en cours d'analyse. Ceci montre à quel point l'alimentation et surtout riche en ω 3 est primordiale sur la santé et qu'il est important aux professionnels de santé de le transmettre aux patients.

Pour cela, des outils existent afin de sensibiliser les patients à l'importance que l'alimentation a sur leur santé. On retrouve facilement sur internet la table Ciqual (83) qui permet de donner en détails toute la composition d'un aliment. On y retrouve également les listes d'aliments riches en ALA, EPA et DHA. Il est très aisé de s'en servir et disponible pour tous. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a défini des références nutritionnelles pour l'ALA, l'EPA et le DHA chez l'adulte, la femme enceinte, la femme allaitante, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent, ce qui permet de privilégier tel ou tel aliment selon sa richesse en ω 3.

Malheureusement de nos jours, l'agriculture et l'élevage intensifs appauvrissent les aliments en minéraux et teneurs en $\omega 3$ ou pire encore sont riches en toxiques. Il est maintenant connu que le poisson est une source privilégiée en $\omega 3$ et que les poissons gras contiennent davantage d' $\omega 3$ à longue chaîne particulièrement intéressants sur le plan nutritionnel. En effet, il est aussi source de protéines, de minéraux comme le phosphore et d'oligoéléments tels que l'iode, le zinc, le cuivre, le sélénium et le fluor ainsi que les vitamines A, D, E indispensables à la santé. Néanmoins, les poissons sont de plus en plus contaminés par des polluants présents dans l'environnement dont les dioxines, les polychlorobiphényles (PCB) ou le méthyl-mercure, qui peuvent avoir des effets néfastes sur la santé en cas de surexposition. De plus, les PCB et les dioxines se retrouvent préférentiellement dans les poissons les plus gras (anguilles) ainsi que certains bio-accumulateurs (barbeau, brème, carpe, silure). Par conséquent, l'ANSES recommande de consommer du poisson trois fois par semaine en associant un poisson gras à forte teneur en $\omega 3$ (saumon, maquereau, sardine, hareng, truite fumée) et un poisson maigre. Ainsi que de varier les espèces et lieux d'approvisionnement, et d'éviter de consommer de l'anguille.

L'étude Calipso (84) a été réalisée de 2003 à 2006 par l'AFSSA, le Ministère chargé de l'agriculture et de la pêche et l'INRA dans 4 régions côtières françaises afin d'évaluer les bénéfices nutritionnels et les risques de contamination pouvant résulter d'une forte consommation de produits de la mer. Les résultats qui en découlent sont que le niveau de contamination sur les côtes françaises se situe globalement en dessous des seuils à risque fixés par la réglementation, que seuls les plus forts consommateurs de produits de la mer peuvent être exposés à un risque. Par conséquent, les études prouvent à quel point il est difficile d'avoir un apport équilibré en $\omega 3$, notamment par notre mode de consommation actuel tendant vers le produit transformé et riche en acide gras, ainsi que par la méconnaissance de la composition des aliments en $\omega 3$.

C'est pourquoi à l'officine il existe une large marge d'action des professionnels de santé envers les patients. En effet, rappeler les recommandations concernant les $\omega 3$, ainsi que les aliments riches et à consommer de préférence. Donner les outils dont les patients ont facilement accès et rappeler l'importance d'une alimentation équilibrée et l'impact que celle-ci a sur notre santé sur le long terme. En consommant deux cuillères

à soupe d'huile de colza, deux cuillères à soupe d'huile d'olive par jour et trois poissons gras dans la semaine, le taux d' $\omega 3$ est très satisfaisant. De plus, à l'officine il existe des compléments alimentaires riches en $\omega 3$ facile à conseiller aux patients. Il est important de faire comprendre à nos patients l'utilité préventive et même curative des $\omega 3$ sur le plan cardiovasculaire mais aussi comme présenté ici dans le cancer colorectal. Il est nécessaire d'appuyer sur des notions simples, tel que leur rôle dans l'inflammation se traduisant dans des douleurs (tendinites, arthrites, bursites...) facilement identifiables par le patient. Mais aussi, d'expliquer que lorsque ses inflammations deviennent chroniques, c'est alors le point de départ de pathologies graves telles que les cancers, les maladies cognitives, maladies de Crohn... De plus, il est facile d'expliquer que les $\omega 3$ permettent de diminuer les triglycérides et ont un impact très favorable sur les maladies cardiovasculaires et le diabète.

L'importance de l'alimentation sur notre santé est encore bien trop abstraite et pris à la légère entraînant un réel travail de transmission des professionnels de santé aux patients en s'appuyant sur des données concrètes.

Bibliographie

1. Auzanneau N, Boucheteil E. Les français et les compléments alimentaires. Paris ; Les influenceurs; 2019. Commandité par OpinionWay.
2. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction : diet and reinfarction trial (DART). 1989 Sept 30;2:757-761. Disponibilité : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571009>
3. Institut national du cancer. (page consultée en janvier 2020). Les cancers en France, l'essentiel des faits et chiffres / Edition 2019. [En ligne]. <https://www.fnmr.org/fr/article/lessentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-france-edition-2019#.Xl2bJZNKjVo>.
4. AFSSA, NACRe. Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives. 2003.
5. Tannenbaum A, Silverstone H. Nutrition in relation to cancer. *Advances in cancer research*. 1953;1:451-501. Disponibilité : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X08600093>
6. Bougnoux P, Menanteau J. Acides gras alimentaires et cancérogenèse : données expérimentales in vivo. *Bulletin du cancer*. 2005 Août;92(7).
7. Wikipedia. (page consultée en septembre 2019). Chemical structure of palmitic acid, [en ligne]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_palmitique
8. Wikipedia. (page consultée en septembre 2019). Acide oléique, [en ligne]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_oléique
9. Wikimédia. (page consultée en septembre 2019). Acide alpha-linoléique, [en ligne]. https://fr.wiktionary.org/wiki/acide_%CE%B1-linol%C3%A9nique

10. Wikipedia. (page consultée en septembre 2019). EPA, [en ligne]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:EPA.svg>
11. Wikipedia. (page consultée en septembre 2019). DHA, [en ligne]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_docosahexaénoïque.
12. Wikipedia. (page consultée en septembre 2019). Acide arachidonique, [en ligne]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_arachidonique.
13. Morin E. Tableau récapitulatif des teneurs en ω 3 et ω 6 des huiles. 2019.
14. Morin E. Métabolisme des AGPI. 2019.
15. CERIN. Les dernières recommandations en lipides : de la théorie à l'assiette. Synopsium CERIN; 31 mai 2013; Montpellier, France.
16. Laviallé M, Layé S. Acides gras polyinsaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations Agronomiques*. 2010;10:25-42.
17. AFSSA. Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. 2003.
18. Dielen.
19. Shaikh SR, Dumauval AC, Castillo A. Oleic and Docosahexaenoic Acid Differentially Phase Separate from Lipid Raft Molecules: A Comparative NMR, DSC, AFM, and Detergent Extraction Study. *Biophysical Journal*. 2004 Sept;87(3):1752-1766.
20. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R *et al*. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1223-30.
21. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA *et al*. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clinical cardiology*. 2017 Mar;40(3):138-148.
22. Cancer environnement. (page consultée en octobre 2019). Cancer colorectal, [en ligne]. <https://www.cancer-environnement.fr/397-Cancer-colorectal.ce.aspx>.
23. Institut national du cancer. (page consultée le 1 juillet 2019). Comprendre, prévenir, dépister, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>.
24. Santé Publique France. (page consultée le 1 décembre 2019). Dossier thématique : cancer du colon rectum, [en ligne]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancer-du-colon-rectum/donnees>.

25. Møller L. L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2013 Mai 7;16-17-18.
26. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB *et al.* Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Preventio Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. Cancer epidemiology, biomarkers and prevention. 2016 Juil;25(7):1018-28.
27. Fondation contre le cancer. (page consultée le 21 mars 2019). Lexique : chimioprévention, [en ligne]. <https://www.cancer.be/lexique/c/chimiopr-vention>.
28. Eschwege P. Cancer de la prostate : chimioprévention du cancer de la prostate. Pro Urol. 2003 Mai 13:1262-1267, suppl. 2.
29. Benamouzig R, Uzzan B. Aspirin to prevent colorectal cancer : time to act? Lancet. 2010 Nov 20;376(9754):1713-1714.
30. Cole BF, Logan RF, Halabi S *et al.* Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas : meta-analysis of the randomized trials. Journal of the National Cancer Institute. 2009 Fév 18;10(4):256-266.
31. Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. Breast Cancer Research. 2015 Mai 4;4(17): 62.
32. International Agency for Research on Cancer World Health Organization. IARC Handbooks of Cancer Prevention. 1997;1:52-53.
33. Chen WY, Holmes MD. Role of Aspirin in Breast Cancer Survival. Current Oncology Reports. 2017 Juil;19(7).
34. Buecher B, Blottière, HM. Nouvelles approches pharmacologiques de traitement des cancers. Gastroentérologie clinique et biologique. 2004 Fév;28(2):167-180.
35. Moghadam AA, Woodwar M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer : a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention. 2007 Déc 12;16:2533-2547.
36. Chung YW, Han DS, Park YK *et al.* Association of obesity, serum glucose and lipids with the risks of advance colorectal adenoma and cancer : a case-control study in Korea. Dig Liver Dis. 2006 Sept;38(9):668-672.
37. Rao CV, Hirose Y, Indrani C *et al.* Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. Cancer Research. 2001 Mar 1;61: 1927-33.
38. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother. 2002 Oct; 56(8):365-379.

39. Park JM, Kwon SH, Han YM *et al.* Predictive proteomic biomarkers for inflammatory bowel disease-associated cancer : where are we now in the era of the next generation proteomics ? *World Journal of Gastroenterology*. 2014 Oct 7;20(37).
40. Cockbain AJ, Toogood MJ, Hull, MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*. 2012 Jan;61(1):135-149.
41. Park JM, Kwon SH, Han YM *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids as potential chemopreventive agent for gastrointestinal cancer. *Journal Cancer Prevention*. 2014 Sept 3;18:201-208.
42. Kim S, Sandler SP, Galank J *et al.* Intake of polyunsaturated fatty acids and distal large bowel cancer risk in whites and African Americans. *American journal of epidemiology*. 2010 Mai 1;171(9):969-979.
43. Stephenson JA, Al-Taan O, Arshad A *et al.* The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the hallmarks of cancer. *Journal of lipids*. 2013;2013:261247.
44. Cockbain AJ, Toogood MJ, Hull, MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*. 2012 Jan;61(1):135-149.
45. Ma DW, Seo J, Switzer KC. n-3 PUFA and membrane microdomains : a new frontier in bioactive lipid research. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2004 Nov;15(11):700-706.
46. Sakoguchi-Okada N, Takashashi-Yanaga F, Fukada, K *et al.* Celecoxib inhibits the expression of survivin via the suppression of promoter activity in human colon cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. 2007 Mai 1;73(9):1318-1329.
47. Ahranger P, Sam MR, Nejati V *et al.* Treatment of undifferentiated colorectal cancer cells with fish-oil derived docosahexaenoic acid triggers caspase-3 activation and apoptosis. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016 Avr-Juin;12(2):798-804.
48. Yum HW, Na HK, Surh YJ. Anti-inflammatory effects of docosahexaenoic acid: implications for its cancer. *Seminars in cancer biology*. 2016 Oct;40-41:141-159.
49. Titos E, Clària J. Omega-3 derived mediators counteract obesity-induced adipose tissue inflammation. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2013 Dec;107:77-84.
50. Morin E. Métabolisme des oméga-3 en métabolites anti-inflammatoires. 2019.
51. Nowak J, Weyland KH, Habel P *et al.* Colitis-associated colon tumorigenesis is suppressed in transgenic mice riche in endogenous n-3 fatty acids. 9, Sep 2007, *Carcinogenesis*. 2007 Sept 9;28:1991-1995.

52. Jia Q, Lupton JR, Smith R *et al.* Reduced colitis-associated colon cancer in Fat-1 (n-3 fatty acid desaturase) transgenic mice. *Cancer Research*. 2008 Mai 15;68(10):3985-3891.
53. Huet G. (page consultée le 15 juillet 2019). Comprendre la résistance aux chimiothérapies des cellules du cancer du côlon. Université de Lille. [en ligne]. http://recherche.univ-lille2.fr/fileadmin/user_upload/Communiqu%C3%A9_de_presse/CP_Lille.pdf.
54. Fondation ARC. (page consultée le 3 juillet 2019). Cancer colorectal : les traitements, [en ligne]. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-colorectal/traitement-cancer>.
55. Cai F, Granci V, Dupertuis YM. Modulation de l'effet des agents anticancéreux utilisés lors de cancer du côlon par l'utilisation des acides gras polyinsaturés de type oméga-3. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2010 Déc;24(1):47.
56. Institut National du Cancer. (page consultée le 15 janvier 2020). Qu'est-ce que la chimiothérapie ?, [En ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>.
57. Slee EA, O'Connor DJ, Lux X. To die or not to die: how does p53 decide ? *Oncogene*. 2004 Avr 12;23(16):2809-2818.
58. Kuan CY, Walke TH, Luo PG *et al.* Long-chain polyunsaturated fatty acids promote paclitaxel cytotoxicity via inhibition of the MDR1 gene in the human colon cancer Caco-2 cell line. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011 Août;30(4):265-273.
59. Sam MR, Tavakoli-Mehr M, Safaralizadeh R. Omega-3 fatty acid DHA modulates p53, survivin, and microRNA-16-1 expression in KRAS-mutant colorectal cancer stem-like. *Genes & Nutrition*. 2018 Avr 2;13:8.
60. Ma Q, Wang X, Li Z *et al.* MicroRNA-16 represses colorectal cancer cell growth in vitro by regulating the p53/survivin signaling pathway. *Oncology reports*. 2013 Avr;29(4):1652-1658.
61. Boominathan L. The tumor suppressors p53, p63 and p72 are regulators of microRNA processing complex. *Public Library of Science one*. 2010 Mai;5(5).
62. Fortin S. Polyunsaturated fatty acid monoglycerides, derivatives, and uses thereof. (page consultée en octobre 2019). Google patents, [en ligne]. <https://patents.google.com/patent/US8119690>

63. Fortin S. Compositions comprising polyunsaturated fatty acid monoglycerides or derivatives thereof and uses thereof. (page consultée en octobre 2019). Google Patents, [en ligne]. <https://patents.google.com/patent/US8222295B2>
64. Morin C, Rousseau E, Fortin S. Anti-proliferative effects of a new docosapentaenoic acid monoacylglyceride in colorectal carcinoma cells. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2014 Sept;89(4):203-213.
65. Morin C, Rodriguez E, Bilier PU *et al.* Potential application of Eicosapentaenoic acid monoacylglyceride in the management of colorectal cancer. Marine drugs. 2017 Sept;15(9):283.
66. Niu G, Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. Current Drug Targets. 2010 Août 2010;11(8):1000-1017.
67. Lièvre A, Landie B, Mitry E *et al.* Les antiangiogéniques en oncologie digestive. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 Mai;32:504-520.
68. Cohen RB. Epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in colorectal cancer. Clinical Colorectal Cancer. 2003 Fév;2(4):247-251.
69. Vasudevan A, Yu Y, Banerjee S *et al.* Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer. Cancer Prevention Research. 2014 Nov;7(11):1138-1148.
70. Kanwar SS, Yu Y, Nautiyal J *et al.* The Wnt/beta-catenin pathway regulates growth and maintenance of colonospheres. Molecular cancer. 2010 Août 6;9:212.
71. Hu Y, Smyth GK. ELDA: extreme limiting dilution analysis for comparing depleted and enriched populations in stem cell and other assays. Journal of immunological methods. 2009 Août 15;347(1-2):70-8.
72. Gallot YS. Invalidation du gène de la myostatine dans un modèle murin de cachexie associée au cancer: implication dans la régulation de la masse musculaire. [Thèse de Doctorat d'Université en Biologie, Médecine et Santé]. Saint-Etienne : Université Jean Monnet; 2014.
73. Renata G, Momesso dos Santos CM, Duarte T *et al.* New insights on the regulation of cancer cachexia by n-3 polyunsaturated fatty acids. Avr 2019, Pharmacology & therapeutics. 2019 Avr;196:117-134.
74. Giacosa A, Rondanelli M. Fish oil and treatment of cancer cachexia. Genes & Nutrition. 2008 Avr;3(1):25-28.

75. Peish SF, Van Vlarigan EL, Chan JM *et al.* Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World Journal of Urology*. 2017 Juin 6;35:867-874.
76. Schoenberg MH. Physical activity and nutrition in primary and tertiary prevention of colorectal cancer. *Visceral medicine*. 2016 Juin;32(3):199-204.
77. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutrition and cancer*. 2000;36(2):177-184.
78. Obata T, Nagakura T, Masaki T *et al.* Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999 Août;29(8):1129-1135.
79. Ringbom T, Huss U, Stenholm A *et al.* Cox-2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids. *Journal of natural products*. 2001 Juin;64(6):745-749.
80. Barber MD, Faeron KCD. Tolerance and incorporation of a high-dose eicosapentaenoic acid diester emulsion by patients with pancreatic cancer cachexia. *Lipids*. 2001 Avr;36(4):347-351.
81. Dutt V, Gupta S, Dabur R *et al.* Skeletal muscle atrophy: potential therapeutic agents and their mechanisms of action. *Pharmacological Research*. Sep 2015 Sept;99:86-100.
82. Whitehouse AS, Tisdale MJ. Increased expression of the ubiquitin-proteasome pathway in murine myotubes by proteolysis-inducing factor (PIF) is associated with activation of the transcription factor NF- κ B. *British Journal of Cancer*. 2003 Sept 15;89(6):1116-1122.
83. ANSES. Ciqual table de composition. (page consultée en janvier 2020).[En ligne] 2017. <https://ciqual.anses.fr/>.
84. Leblanc JC, Sirot V, Volatier, JL *et al.* Calipso. Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et impregnation aux éléments traces, polluants et oméga 3. Rapport d'étude d'AFSSA, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, INRA. Ouvrage. 2006 Août;36:1-106.
85. Club Rhumatismes et Inflammations. (page consultée en janvier 2020) L'immunopathologie pour le praticien, Chapitre 7 : les communications intracellulaires par les voies de signalisation, [en ligne]. <http://www.cri-net.com/formation-et-congres/documents-formation/immunopathologie-pour-le-praticien>

86. Balakrishnan VS. Physical exercise might affect breast cancer outcomes. The Lancet Oncology. 2016 Sept 11;17(9):380.

Annexes

Annexe A. Brochure de dépistage du cancer colorectal

Le test de dépistage est recommandé, **tous les 2 ans, aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans.** Il permet de détecter des cancers, le plus souvent à un stade précoce, et certaines lésions précancéreuses.

DÉTECTÉ TÔT, UN CANCER COLORECTAL SE GUÉRIT DANS 9 CAS SUR 10

Pour en savoir plus sur le dépistage du cancer colorectal ou sur les autres dépistages, **parlez-en avec votre médecin traitant** ou contactez la structure en charge des dépistages dans votre département.

e-cancer.fr

0 805 123 124
Service à appel gratuit

VOUS AVEZ ENTRE 50 ET 74 ANS

LE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL TOUS LES 2 ANS, C'EST IMPORTANT

UN NOUVEAU TEST, SIMPLE ET RAPIDE, À RÉALISER CHEZ SOI

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Assurance Maladie, RSI, LA LIQUEUR, Institut National du Cancer, etc.

POURQUOI CE DÉPISTAGE EST IMPORTANT?

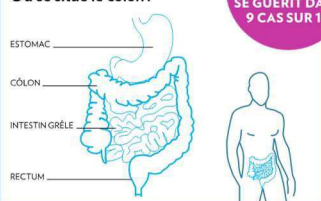
Le cancer colorectal, aussi appelé cancer de l'intestin, est la 2^e cause de décès par cancer en France. Il se développe lentement à l'intérieur du côlon ou du rectum, le plus souvent à partir de petites lésions dénommées polypes. Ce cancer est l'un des plus fréquents et touche 4 hommes sur 100 et 3 femmes sur 100, le plus souvent après l'âge de 50 ans.

› DÉTECTER TÔT UN CANCER OU UNE LÉSION PRÉCANCÉREUSE

Le test de dépistage, proposé aux personnes de 50 à 74 ans, **réduit la mortalité par cancer colorectal**. Il permet de détecter un cancer à un stade très précoce, et d'augmenter les chances de guérison. Grâce à ce dépistage, on peut aussi repérer

un polype avant qu'il n'évolue en cancer. En cas d'antécédents personnels ou familiaux de polype, de cancer ou de maladie du côlon, votre médecin pourra vous proposer d'autres modalités de dépistage.

Où se situe le côlon?



**DÉTECTÉ TÔT,
UN CANCER
COLORECTAL
SE GUÉRIT DANS
9 CAS SUR 10**

EN PRATIQUE, COMMENT ÇA SE PASSE?

**UN NOUVEAU
TEST, SIMPLE
ET RAPIDE,
À RÉALISER
CHEZ SOI**

En grossissant, certains polypes saignent. Le dépistage consiste à repérer, dans les selles, des traces de sang qui ne sont pas visibles à l'œil nu.

- 1 Si vous avez entre 50 et 74 ans, vous êtes invité par courrier, tous les 2 ans, à retirer ce test chez votre médecin. Il peut aussi vous le remettre directement à l'occasion d'une consultation.
- 2 Votre médecin détermine, en fonction de votre histoire personnelle et familiale, si ce test est approprié. Si c'est le cas, il vous explique comment l'utiliser et vous le remet. Il vous informe de l'intérêt et des limites de ce dépistage, et des examens à réaliser en cas de test positif.
- 3 Ce test, simple et rapide, est à faire chez vous. Il permet de prélever de manière très hygiénique un échantillon de vos selles grâce à une tige à replacer dans un tube hermétique.
- 4 Vous l'envoyez gratuitement (enveloppe T fournie avec le test) pour qu'il soit analysé.
- 5 Les résultats vous sont adressés ainsi qu'à votre médecin traitant.

› LA PRISE EN CHARGE

Le test et son analyse sont pris en charge à 100 %, sans avance de frais de votre part.

La consultation chez votre médecin traitant est prise en charge dans les conditions habituelles par votre régime d'assurance maladie et votre complémentaire santé, de même que la coloscopie en cas de test positif.

ET APRÈS LE TEST?

› DANS 96 % DES CAS, LE TEST EST NÉGATIF

Cela signifie qu'aucun saignement pouvant témoigner de la présence d'un cancer ou de lésions précancéreuses n'a été détecté au moment du test. N'oubliez pas de refaire le test tous les 2 ans.

À noter : certains polypes ou cancers peuvent ne pas être identifiés par le test s'ils ne saignent pas. Consultez votre médecin si des douleurs abdominales ou des troubles digestifs inhabituels et persistants apparaissent, ou en cas de présence de sang dans les selles.

› DANS 4 % DES CAS, LE TEST EST POSITIF

Cela ne signifie pas que vous avez un cancer, mais que du sang a été détecté dans vos selles. Pour en identifier l'origine, votre médecin vous adressera à un gastro-entérologue afin qu'il réalise une coloscopie*. Effectué sous anesthésie, cet examen permet de détecter la présence éventuelle de polypes et de les retirer avant qu'ils ne se transforment en cancer. Si un polype a déjà évolué en cancer, plus on le détecte tôt, plus les chances de guérison sont importantes.

* Dans plus de la moitié des cas, la coloscopie ne décèle aucune anomalie. Elle détecte un polype dans 30 % à 40 % des cas, et un cancer dans 8 % des cas. Elle peut entraîner des complications dont les formes graves restent rares (3 cas pour 1000). Pour en savoir plus sur la coloscopie : e-cancer.fr ou 0805 123 124 (service et appel gratuit).





UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs