


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel
Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Avis favorable
Vue le : 07/10/2008
Melle BENSEGHER S.




Mémoire
de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme
d'études Supérieures (DES) en Biologie

Option : *Biochimie*
Thème

CANCER ET ALIMENTATION

Membres du jury :
Encadreur : M^{lle} Hassiba ROUIBAH
Examineur : M^{lle} Salima BENSEGHIER

Présenté par :
BOUSSENIA Samia
BOUZENOUNE Salima
BOUSSENEN Naima

Promotion : Juin 2008

Remerciement

Nous tenons à remercier tout d'abord dieu, le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire, la force, volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guider vers le bon chemin.

*Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin pour réaliser ce travail, en particulier notre encadreur **Rouibah Hassiba** qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la période de préparation de notre mémoire.*

*Nous remercions aussi notre examinateur **Benseghier Salima** d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.*

Nos plus vifs remerciements et toutes nos reconnaissances vont à tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire de l'Université de Jijel et en particulier ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les 4 ans.

Nous ne serions bien sûr jamais arrivées là sans l'aide et le soutien de nos familles. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous, merci de nous avoir soutenue dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de nos conseils et de votre attention, merci pour tous, nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.

« Samia, Salima et Naima »

SOMMAIRE

INTRODUCTION	01
I. GENERALITES SUR LE CANCER	
I.1. Historique	03
I.2. Définition	03
I.3. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux	03
I.4. Incidence et mortalité	05
I.4.1. Variation selon le sexe	05
I.4.2. Variation selon l'âge	05
I.4.3. Variation dans le temps	05
I.4.4. Répartition géographique	05
I.5. Les étapes de la cancérogenèse	06
I.5.1. L'initiation	06
I.5.2. La promotion	07
I.5.3. La progression	07
I.5.4. Phase des métastases	07
I.6. Les mécanismes génétiques du cancer	08
I.7. Le cycle cellulaire et le cancer	10
I.8. Cancer et immunité	11
I.9. Les facteurs de risques	12
I.9.1. Les facteurs génétiques	12
I.9.2. Les facteurs chimiques	13
I.9.3. Les facteurs physiques	13
I.9.4. Les facteurs immunitaires	14
I.9.5. Les virus	14
I.9.6. Les maladies	14
I.9.7. Les médicaments	14
I.9.8. L'alimentation	14
I.10. Diagnostic et dépistage	14
I.10.1. Le dépistage	15
I.10.2. Diagnostic	15
I.10.3. Bilan d'extension	16
I.10.4. Les marqueurs biologiques des cancers	18
II. LES PRODUITS ALIMENTAIRES CANCERIGENES	
II.1. Classification des aliments	20
II.2. Impact de l'alimentation sur le développement du cancer	21
II.2.1. La consommation des viandes et charcuteries	21
II.2.2. Matières grasses et cancer	22
II.2.3. L'alcool	23
II.2.4. La consommation du café	25
II.2.5. Le sel et les aliments conservés par salaison et fumés	25
II.2.6. Le surpoids, l'obésité et le cancer	26
II.2.7. Le cancer et soda	27

II.2.8. Substances mutagènes existant spontanément dans l'alimentation.....	27
II.2.9. Les additifs alimentaires	30

III. PREVENTION ET TRAITEMENT DU CANCER

III.1. La prévention	31
III.1.1. La consommation de fruits et légumes	31
III.1.2. Les antioxydants	32
III.1.3. Les poissons	36
III.1.4. Certains composants du lait et la prévention du cancer	37
III.2. Le traitement	38
III.2.1. La chirurgie	38
III.2.2. La radiothérapie	38
III.2.3. L'hormonothérapie	39
III.2.4. L'immunothérapie	39
III.2.5. La chimiothérapie	39
III.2.6. La thérapie génique	40
III.2.7. L'induction de l'apoptose	40
III.2.8. Les substances d'origine naturelles	41

DISCUSSION	42
-------------------------	----

CONCLUSION	47
-------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
--	----

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicité.
ALC: Acide Linoléique Conjugué.
AND: Acide Désoxy ribo-Nucléique.
ARN: Acide Ribo-Nucléique.
BCL2: b-cell lymphoma-2.
CAK: CDK Activating Kinase.
CDK: Cyclin Dependent Kinase.
CHC: Carcinomes Hépato-Cellulaires.
CIMO: Classification Internationale des Maladies Oncologiques.
CKI: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor.
CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
CPA: Cellules Présentatrices d'Antigènes.
DDT: Dichloro Diphényl Trichloéthane.
DHA: Acide Docosa-Héxaénoïque.
EMX: Enzyme du Métabolisme des Xenobiotiques.
EOA: Espèces Oxygénés Actives.
GSH : Redox du glutathion.
GST: Glutathion S Transférase.
HLA: Humain Leucocyte Antigène.
IGF: Insulin-like Growth Factor.
IL: Interleukins.
IMC: Indice de Masse Corporelle.
INCA: Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires.
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.
LT: Lymphocytes T.
MSH2: Mut S Homolog-2.
MSH6: Mut S Homolog-6.
MTHFR: 5, 10- Méthylène Tetra Hydro Folate Réductase.
NAT2: N-Acétyl Transférase.
NK: Naturel Killer.
ORL: Otites Rhinites Laryngites.
P53: Protéine 53.
PRB: Protéines de Rétino-Blastome.
SHBG: Sex Hormone Binding Globulin.
TDM: Tomodensitométrie.
TGFB: Transforming Growth Factor Beta.
TNF: Tumor Nécrosis Factor.
TRX: Thiorédoxine.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : les points de contrôle du cycle cellulaire	11
Figure 2 : Aflatoxine B1 et cancer du foie	28
Tableau I : Principaux marqueurs tumoraux circulants	19

INTRODUCTION

Le cancer reste plus que jamais une préoccupation médicale majeure puisque l'extrapolation des courbes actuelles prévoit qu'il deviendra au cours des prochaines années, la première cause de mortalité dans les pays développés. En dépit des progrès réalisés dans le domaine du diagnostic et du traitement, le taux de mortalité lié au cancer ne cesse d'augmenter. Les cas de cancer sont tellement nombreux que chacun d'entre nous aura à en souffrir comme malade, proche ou amis (**Parkin et al., 2000**). Le nombre total de nouveaux cas de cancer à travers le monde a dépassé la barre de 10 millions en 2000, parmi ceux-ci 62% sont décédés. A l'heure actuelle, il est possible d'évaluer le nombre de personnes atteintes d'un cancer à 22 millions (**Bruntland, 2002**), les cancers les plus répandus sont les cancers du poumon, du sein, du côlon, et de l'estomac (**Greenlee, 2000**).

Le cancer semble être dû au dérèglement de la division de quelques unes des milliards de cellules qui constituent les êtres pluricellulaires. Il constitue une prolifération importante et anarchique de cellules anormales qui ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus et de se disséminer dans l'organisme en formant des métastases quand le système immunitaire n'est plus capable de détruire ces cellules malades (**Cabanne et Bouenfaut, 1980 ; Riboli et al., 1996 ; Lancé, 1999**). C'est une maladie chronique multifactorielle, en raison de nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux qui peuvent concourir à son déclenchement puisque le développement de la maladie est un phénomène prolongé dans le temps et pouvant comporter plusieurs étapes. Il est actuellement admis que l'alimentation figure parmi les facteurs environnementaux qui peut avoir une double influence sur le développement du cancer : elle peut apporter des facteurs cancérigènes par eux-mêmes ou par leur métabolites telle que les aliments trop riche en graisses, les viandes, l'alcool, l'obésité, les contaminants alimentaires et d'autres produits, mais elle peut aussi être la source des facteurs protecteurs (**Albert, 2006**).

Au cours de ces dernières années, il a été souligné l'importance d'un équilibre correct des facteurs nutritionnels non seulement pour maintenir un bon état de santé mais aussi et surtout comme facteur préventif et curatif (**Prado et al., 2003 ; Cocchi et Mordenti, 2005**). La prévention du cancer par l'alimentation constitue un outil complémentaire que tout individu peut employer pour compléter son organisme en agents anticancéreux d'origine nutritionnelle. Combattre le développement du cancer, c'est donc utiliser les molécules anticancéreuses présentes dans certains aliments pour créer un environnement hostile aux cellules cancéreuses, pour empêcher leur croissance. Aucun aliment ne contient à lui seul toutes les molécules anticancéreuses pouvant agir sur tous ces processus, d'où l'importance d'intégrer une grande variété d'aliments dans le régime alimentaire. Si l'alimentation est riche en aliments protecteurs et ne comprend qu'une faible proportion d'aliments déclencheurs, les micro-tumeurs n'arrivent pas à croître suffisamment et les risques de développer un cancer sont moindres (**Béliveau, 2006**).

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'objectif de notre travail qui a pour but de :

- Expliquer le phénomène de déclenchement et de développement du cancer et comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérisation ainsi que les méthodes de diagnostic.
- Savoir la relation entre l'alimentation et le cancer
- Connaître les produits alimentaires cancérigènes et les produits anticancérigènes et leurs mécanismes d'action sur le développement du cancer.
- Savoir les méthodes de traitement contre cette pathologie.

ANALYSE

BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Historique

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle, quelques types de cancers sont connus depuis les temps préhistoriques. Une maladie de l'os vraisemblablement cancéreuse a été retrouvée dans des os de dinosaures vieux d'environ 80 millions d'année. Au 4^{ème} siècle avant Jésus-christ, Hippocrate donne la 1^{ère} définition de ce mal sous le nom de « carcinos » qui signifie « crabe » que le latin traduira en cancer. Il se définit comme une tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récurrence et à la généralisation (**Cabanne et Bouenfaut, 1980 ; Imbault- Hurat, 1985**).

Les médecins grecs comparaient la douleur ressentie par les femmes au stade terminal du cancer du sein à celle que provoque le pincement d'un crabe, ce rapprochement avec les pinces du crabe est également justifié par Galien, par Henri de Mondeville puis par Ambroise Paré (1509-1590), par l'aspect d'une tumeur qui présente une masse centrale d'où rayonnent des veines gonflées ou des ramifications, comme des pattes, par l'adhérence de la tumeur qui s'accroche aux tissus voisins comme avec des pinces. Selon le grand Robert de la langue Française (2001), l'histoire du mot « cancer » a évolué de « maladie rougeante » à « tumeur » puis s'est spécialisé (fin de 19^{ème} siècle) au sens de « néoplasme » (**Tubiana, 1991 ; Adem, 1994 ; Hoerin, 2002**).

I.2. Définition

Le cancer est un terme général désignant toute maladie pour les quelles certaines cellules du corps humains se divisent d'une manière incontrôlée. C'est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale (la division anarchique) au sein d'un tissu normal de l'organisme, ces cellules dérivent tout d'un même clone, qui acquit certaines caractéristiques qui lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases. Donc, elles s'accumulent dans le corps et forme une masse de cellule appelée « tumeur ». Les cancers peuvent être mortels parce que ces tumeurs entravant le fonctionnement normal des tissus et des organes du corps. Elles sont classées en tumeurs bénignes, tumeurs malignes et secondaires (métastases ou néoplasme) (**Yaker, 1985 ; Scotté et al., 2002 ; Khayat et al., 2005**).

Les tumeurs bénignes se développent localement, refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinages : elles sont expansives. Leur croissance est lente. Ces tumeurs ne métastasent jamais, bien limitées, entourées par une capsule. Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur. Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide, capable d'une dissémination à distance (métastases). Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées, elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinages, donc capable d'aboutir à la mort du patient (**Mosnier et Lavergue, 2005**).

I.3. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux

De nombreuses données cliniques et expérimentales montrent que la plupart des cancers sont issues d'une cellule souche unique proliférant sous forme de clone, dans la

mesure ou toutes les cellules tumorales ont des caractères communs avec la cellule originelle. Cependant, elles présentent en général d'autres caractères étrangers à la cellule originelle (**Daly –Schweitzer, 1998**).

La cellule tumorale est souvent plus grande que la cellule qui lui a donné naissance jusqu'à devenir dans certains cas une cellule géante. L'augmentation de taille des cellules n'est pas uniforme au sein d'une même population. Ce phénomène est désigné par le terme d'anisocytose. Le cytoplasme présente généralement une basophilie par augmentation de la quantité des ARN, leur noyau est souvent volumineux et de taille irrégulière et hyperchromatique avec un nucléole plus nombreux et mieux visible et une diminution importante du nombre de mitochondries qui deviennent irrégulières, de taille variable; la membrane nucléaire est épaissie et forme souvent des invaginations intranucléaires (**Yaker, 1985 ; Hanahan, 2000 ; Leclers, 2004 ; Costes et Chatelet, 2005 ; Berger, 2007**).

Les cellules cancéreuses sont aussi fonctionnellement différentes des cellules normales par, la modification de la synthèse de certaines protéines par une répression de certains gènes ou par une expression d'autres, en particulier ceux codant pour des protéines de type embryonnaire (Alpha-foetoprotéine) ou par la modification de la composition des glycoprotéines et des mucines de membranes, ce qui entraîne l'apparition de certains antigènes de surface, des modifications de la perméabilité membranaire, une perte des capacités d'interaction avec les cellules environnantes et avec la matrice extracellulaire. La multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur prolifération, acquièrent des propriétés de migration, leur permettant d'envahir tout l'organisme. La capacité de division illimitée par échappement à la mort par sénescence : immortalisation par dérégulation du gène de la télomérase, ou activation de mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères (**Yaker, 1985 ; Hanahan, 2000 ; Scotté et al., 2002**). Elles ont ainsi la capacité d'induire une néo-angiogénèse qui est nécessaire au soutien de la croissance tumorale, par modification de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogénèse. Les mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de croissance exagérée sont variables : production autocrine de facteurs de croissance ; induction de la production de ces facteurs de croissances ; mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs ; activation par mutation ou hyperexpression d'un ou plusieurs maillons des chaînes de transduction des signaux mitogènes. Toutes ces propriétés de la cellule cancéreuse interviennent dans le développement d'un cancer chez l'homme. Au cours de certains cancers, les cellules tumorales évoluent pour leur propre compte, ne répandent plus aux stimuli physiologiques, prolifèrent et forment des tumeurs en envahissant leur tissu d'origine et détruisent l'architecture des tissus sains adjacents pour finalement essaimer à distance d'autres organes en formant des métastases (**Verhogen, 1999 ; Griffioen et al., 2000 ; Robert, 2001 ; Bergerat, 2006**).

Le tissu cancéreux est l'association des cellules cancéreuses (cellules prolifératives anormales) et d'un tissu de soutien (stroma) qu'il n'existe que dans les tumeurs malignes, indispensable à la croissance tumorale, mais traduisant aussi une réaction de défense immunitaire contre la tumeur. Il est constitué par des fibroblastes, sécrétant les

glycoprotéines de la matrice extracellulaire, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs, des cellules lymphoïdes parfois polynucléaires (**Mosnier et Lavergue, 2007 ; Berger, 2007**).

I.4. Incidence et mortalité

Le cancer constitue de plus en plus, dans les pays développés, un problème majeur de santé, marqué par une augmentation continue de taux de mortalité et d'incidence, c'est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. On constate en effet que la fréquence du cancer est très variable selon des facteurs aussi différents que la géographie, l'âge, le sexe et le temps (**Ferlay et al., 1998 ; Scotté, 2002; Larousse médical, 2002**).

I.4.1. Variation selon le sexe

Dans le monde, le cancer touche environ 10 millions de personnes. Les néoplasies les plus fréquentes chez les hommes sont en tout premier les cancers du poumon dont l'incidence dépasse 900 000 nouveaux cas par an. Suivi rapidement de ceux de la prostate, de l'estomac, du colon et du rectum, du foie, de l'oesophage puis de la vessie, dont les incidences sont supérieures à 200 000 nouveaux cas par an. Chez les femmes, les cancers du sein arrivent largement en tête avec plus d'un million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année, suivi de ceux du col utérin, du colon et du rectum, du poumon et de l'estomac dont les incidences sont supérieures à 200 000 nouveaux cas par an (**Ferlay et al., 2004**).

I.4.2. Variation selon l'âge

Les cancers peuvent s'observer à tout âge mais avec une fréquence très inégale. Aujourd'hui six cancers sur dix surviennent après 65 ans et l'âge moyen de survenue est de 66 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme. Pourtant, il ne faut pas oublier que le cancer représente la première cause de mortalité chez les personnes de 65 ans (devant les accidents et les suicides) (**Scotté et al., 2002 ; Bernard et al., 2005**).

I.4.3. Variation dans le temps

Si certains cancers ont vu leur incidence augmentée dans la population au fil des années, d'autres sont en revanche en régression. Cette augmentation dans le monde s'est expliquée par la longévité accrue (un cancer est une maladie surtout d'adulte), la disparition ou la diminution des grands fléaux humains (peste, rage, fièvre jaune), l'élévation du niveau de vie, qui accroît d'une part l'espérance de vie (**Yaker, 1985 ; Roivera et al., 2003**).

I.4.4. Répartition géographique

La mortalité due au cancer varie également en fonction du lieu géographique de résidence. Plus de 50% des nouveaux cas de cancer du sein apparaissent dans les pays développés. Les zones plus particulièrement à risque sont l'Europe et l'Amérique du Nord. Les taux les plus bas sont observés en Afrique et en Asie (**Doll et al., 1994**). Pour

le cancer de la vessie, les taux d'incidences les plus élevés sont observés en Amérique du Nord, en Europe, en Afrique du Nord et en Chine (**Badawi et al., 1995**). L'incidence et la mortalité par cancer de l'estomac montrent une variation géographique très distinctes, avec les taux les plus élevés en Japon, en Chine et dans certains pays d'Amérique du Sud et les taux les plus bas en Australie, au Canada et aux Etats-Unis (**Correa et al., 1970 ; Haenzel et al., 1972**).

La mortalité par le cancer des voies aérodigestives présente également une grande variabilité géographique dans le monde. Des taux particulièrement élevés sont observés dans certains pays d'Asie, en France et en Uruguay. Des taux bas sont observés dans les pays Scandinaves, en Grèce et au Japon (**Hill et al., 1997**).

I.5. Les étapes de la cancérogenèse

La cellule normale est susceptible de subir une division cellulaire pour donner naissance à des cellules filles dont la différenciation donnera des cellules matures incapables de se diviser dont l'évolution aboutira à la mort après une vie plus ou moins longue. Lors du processus cancéreux, il se produit une perturbation du processus normal de prolifération se traduisant par une multiplication anarchique de cellules plus ou moins différenciées qui conservent un potentiel prolifératif important (**Yaker, 1985**).

L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique, est longue et comporte plusieurs étapes. Les premiers événements concernent la formation de la tumeur proprement dite, ou cancérogenèse, tandis que les étapes suivantes concernent l'évolution de la tumeur vis-à-vis de l'organisme : développement d'une néo vascularisation et métastases (**Scotté et al., 2002**).

I.5.1. L'initiation

L'initiation tumorale, est une étape irréversible qui passe par l'exposition de cellules normales à un agent initiateur chimique, physique (rayonnements ultraviolets, radiation) ou viral appelé cancérogène (**Vogelstein et Finzler, 1993**). Dans ce cas, les espèces oxygénées activées (EOA), dont font partie les radicaux libres et l'oxygène singulet, jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules. Le radical hydroxyle s'attaque à la guanine, base purique constitutive de l'ADN, qui se transforme en 8- hydroxy-2 déoxyguanosine (**Poulsen, 1998 ; Medi-Sphere, 1998**). Ceci a comme conséquence l'apparition d'une mutation au niveau de l'ADN. L'oxygène singulet réagit aussi avec la guanine pour former un autre dérivé oxydé, la 8-oxo-7,8 dihydroguanine. Les EOA peuvent aussi agir comme messagers secondaires en modifiant dans la cellule la régulation redox du glutathion (GSH) qui est un agent antioxydant important. Il en résulte une activation de la thiorédoxine (TRX) qui active le facteur de transcription qu'est le NF-B normalement dans un état inactif dans le cytoplasme. Une fois activé, le NF-B migre dans le noyau de la cellule où il peut transactiver des gènes cibles. Il participe de sorte à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquée dans le processus du développement du cancer (**Palan, 1996 ; Palmer, 1997**).

I.5.2. La promotion

Au cours de cette étape, les cellules initiées vont acquérir la faculté de se proliférer de façon autonome, et ce, en détruisant des cellules normales, ce qui conduit à la formation des lésions pré néoplasiques (tumeurs bénignes). La phase de promotion tumorale se distingue de la phase d'initiation par plusieurs caractères dont la réversibilité, car le retrait de la substance promotrice peut entraîner la régression des lésions pré-cancéreuses dans certains cas. Les mécanismes impliqués dans le phénomène de la promotion tumorale demeurent encore mal connus. Il semblerait que les perturbations des mécanismes de signalisation cellulaire notamment par une surexpression d'oncogènes joueraient un rôle essentiel. Un autre mécanisme permettant l'expansion clonale des cellules initiées est l'inhibition de leurs capacités de communication intercellulaire qui échapperaient alors aux mécanismes de régulation des cellules normales (**Yamasaki, 1991 ; Weinstein, 1998**).

I.5.3. La progression

La phase de progression est caractérisée par le passage de la lésion pré- néoplasique à un néoplasme (tumeur maligne). Elle correspond à la croissance des cellules malignes dont le phénotype est irréversible, à un emballement du processus tumoral du à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales les cellules cancéreuses, à la persistance du facteur causal. Cette phase se caractérise par une grande instabilité génomique faisant appel à des remaniements de gènes et / ou de chromosomes, à des translocations, des recombinaisons, des amplifications de gènes. Des mutations d'oncogènes et/ou de gènes suppresseurs de tumeurs sont également impliquées dans cette étape de progression (**Palan, 1996 ; Boyer et al., 1999**).

I.5.4. Phase des métastases

Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus avoisinants ou essaimer vers d'autres organes et former des tumeurs secondaires appelées métastases ; Les métastases sont définies comme des formations tumorales secondaires qui résultent de la migration, de l'implantation et de la prolifération des cellules malignes à distance de la tumeur primitive. Les cellules à l'origine de ces foyers secondaires se définissent par leur fonction métastatique qui les distingue de la masse des cellules tumorales qui constituent la tumeur primitive (**Andrieu, 1987 ; Palan, 1996**).

La formation des métastases est en fait un processus très inefficace, en effet l'apparition dépend d'une série d'étapes consécutives inters-relieuses. Toutes ces étapes doivent être réussies pour avoir cette formation. Malgré les étapes communes de la progression métastatique, chaque type de cancer aura une stratégie différente pour y parvenir (**Almehdi, 2000 ; Muller et al., 2001 ; Chambers et al., 2002**).

Pour qu'il ait des métastases, il faut tout d'abord qu'il y ait une ségrégation de cellules cancéreuses à partir du nodule cancéreux primitif qu'elle dépend d'une part des cellules tumorales elles même, d'autre part de l'hôte chez lequel se développe le cancer. L'invasion locale de proche en proche se complique d'une invasion générale car ces

cellules en migration vont rencontrer des voies de diffusion. Ce sont essentiellement les vaisseaux lymphatiques et sanguins (**Larra, 1984**).

•Voie lymphatique

Les métastases migrent jusqu'au ganglion le plus proche ; les coulées néoplasiques effondrent la paroi des vaisseaux lymphatiques péri-tumoraux et pénètrent leur lumière. Le destin des cellules est variable : elles peuvent être détruites ou y rester quiescentes, elles se fixent dans les ganglions, s'y multiplient et donnent lieu alors à une métastase ganglionnaire, elles peuvent traverser le ganglion et gagner ainsi les lymphatiques efférents. Après plusieurs relais ganglionnaires les cellules atteignent le canal thoracique et se déversent dans la circulation sanguine (**Larra, 1984**).

•Voie sanguine

Les métastases empruntent la circulation veineuse jusqu'au cœur d'où elles sont renvoyées vers de multiples organes. Il peut aussi exister une thrombose tumorale des veines, s'étendant de proche en proche. Connaissant le siège de la tumeur primitive et le schéma général de la circulation sanguine, il est facile de prévoir la topographie des métastases, nous distinguerons un type pulmonaire, un type hépatique, un type cave et un type porte (**Magnol et al., 1983 ; Larra, 1984**). Les métastases ont des destinations privilégiées : les poumons, le foie, les ganglions, le cerveau, les os et plus particulièrement la moelle osseuse. Elles peuvent y rester inactives pendant plusieurs années avant de se mettre à proliférer. Une dernière étape est l'acquisition d'une résistance aux défenses naturelles de l'organisme ainsi qu'aux traitements (**Almeïdi, 2000**).

I.6. Les mécanismes génétiques du cancer

Le point de départ du processus de cancérisation est l'altération du matériel génétique d'une cellule. Toutes les mutations ne sont toute fois pas susceptibles d'entraîner la formation d'un cancer. Un des gènes qui régule les mécanismes vitaux de la cellule comme la division, la différenciation, la répartition au niveau de l'ADN ou l'apoptose doit être « touché ». De plus, une seule mutation n'est pas suffisante pour transformer une cellule saine en cellule cancéreuse (**Busch, 1984 ; Weinberg, 1984**). La cancérogenèse est multiséquentielle et est associée à une accumulation d'altérations génétiques. Les mutations critiques impliquées dans la transformation ont lieu dans les gènes de contrôle de la croissance, les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et ceux contrôlant les gènes suppresseurs de tumeurs. La plupart des gènes altérés identifiés jusqu'à présent appartiennent à deux familles : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs (**Harris, 1991 ; Hussein et Harris, 1998**).

• Les proto-oncogènes et les oncogènes

Les proto-oncogènes sont des gènes qui jouent un rôle majeur dans le contrôle de la croissance et / ou de la différenciation cellulaire. Ces gènes codent pour des protéines de fonction variées favorisant la croissance cellulaire. Un grand nombre d'entre elles sont des facteurs de transcription des effecteurs intracellulaires de la transmission du signal telles que les protéines G (de la famille de Rac) et les tyrosines kinases. D'autres jouent

un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire comme la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (b-cell lymphoma-2) mais aussi des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine par différents mécanismes. Lorsqu'ils sont activés par des mutations, ils deviennent des oncogènes, c'est-à-dire qu'ils contribuent au passage des cellules d'un phénotype normal à un phénotype cancéreux. La perturbation de ces gènes engendre la différenciation, la croissance et la coordination cellulaire anarchique qui caractérisent les cellules cancéreuses (**Hollstein et al., 1991 ; Sueiro et al., 2000 ; Wack, 2005**).

Bien avant la découverte des oncogènes en 1975, on savait que des tumeurs animales (certaines leucémies, lymphomes et cancers) pouvaient être induites par des virus. On distingue deux catégories de virus cancérogènes : certains virus à ADN, dont l'infection entraîne normalement la lyse des cellules, peuvent intégrer toute ou partie de leur génome, provoquant une prolifération cellulaire maligne. La deuxième catégorie est constituée par certains rétrovirus qui ont très souvent le pouvoir de transformer la cellule hôte. L'étude des rétrovirus transformants a permis d'identifier environ une soixantaine d'oncogènes viraux différents. De nombreux oncogènes ont également été isolés dans les tumeurs humaines. Il y a actuellement une centaine d'oncogènes connus (**Favrot et al., 1997 ; Collins et al., 2000**).

• Les gènes suppresseurs de tumeurs

Contrairement aux oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs n'activent pas la prolifération cellulaire mais l'inhibent. Leur expression étant récessive, les deux exemplaires des gènes normaux doivent alors être perdus ou mutés pour que disparaisse le rôle protecteur. Le plus connu de ces gènes est le suppresseur de tumeur P53 altéré dans 50% des cancers. Ce gène code pour des protéines capables d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et intervient notamment dans le contrôle de la réplication de l'ADN et de la différenciation cellulaire. Les altérations génétiques du gène P53, fréquemment trouvées dans les tumeurs chez les humains, empêchent le contrôle négatif de la croissance des cellules tumorales (**Hollstein et al., 1991 ; Shen et Ong, 1996 ; Sueiro et al., 2000 ; Hanahan, 2000**).

Ainsi les cellules ayant un matériel génétique modifié ne seront ni réparées, ni dirigées vers l'apoptose et se diviseront de façon anarchique et indépendante de l'organisme. La mutation de ces gènes « perte de fonction » est plus commune que celui « gain de fonction » dans les prédispositions non héritées car ces premières sont masquées par l'allèle normal restant durant le développement (à l'exception des déficiences récessives au niveau de la réparation de l'ADN) alors que la mutation « gain fonction » peut être létal (**Wack, 2005**).

En résumé la transformation cancéreuse d'une cellule nécessite plusieurs modifications génétiques au niveau de plusieurs types des gènes : l'activation des proto-oncogènes, l'excès de la division cellulaire, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et le défaut de l'apoptose (**Wack, 2005**).

• Les gènes de maintien de l'intégrité cellulaire

Des agents toxiques (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de

maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome. En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place. S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes) (Costes et Chatelet, 2005 ; Boule, 2008).

I.7. Le cycle cellulaire et le cancer

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule mère donne deux cellules filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Le cancer est la conséquence de dysfonctionnement d'un ou de plusieurs mécanismes de contrôle de la division cellulaire, les cellules se divisent indéfiniment alors qu'elles ne le devraient pas. Il arrive occasionnellement qu'une anomalie de régulation de la division apparaisse dans une cellule en cycle, cette anomalie peut se transmettre dans les cellules filles, elle libère alors la cellule des multiples régulations qui limitent ses capacités de division. L'apparition de ces anomalies est favorisée par les produits cancérigènes. Une fois les anomalies établies, la cellule devient « cancéreuse », elle va se développer librement conduisant à une tumeur (Campbell, 1995 ; Meijer et al., 2003 ; Meijer, 2003).

L'un des mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse est la prolifération incontrôlée des cellules tumorales. La majorité des cellules d'un organisme normal ne se divisent pas : elle sont dites quiescentes (phase G₀ pour Gap 0). Le passage des cellules dans une phase de prolifération nécessite le déclenchement du cycle cellulaire (Fig.1) qui se décompose en quatre phases (Pommier et Kohn, 2003 ; Stewart et al., 2003).

- **La phase G₁** : est la plus longue et la plus variable, par fois extrêmement longue, et alors aussi appelée G₀, pour les cellules pratiquement quiescentes tous les métabolismes cellulaires à l'exception de la synthèse d'ADN s'effectuent pendant cette phase (Espie et al., 1992).
- **La phase S** : lui succède, marquée par la synthèse d'ADN pour aboutir à sa réplication. Elle dure environ 6 à 8 heures (Espie et al., 1992).
- **La phase G₂** : de repos pré mitotique permet la constitution de l'appareil mitotique. Elle dure environ 2 à 3 heures (Espie et al., 1992).
- **La mitose** : de durée brève et relativement constante assure la division en deux cellules fille identiques (Espie et al., 1992).

La durée du cycle cellulaire ainsi que son déroulement sont contrôlés aux différents points de transition notamment G₂ → M et aussi dans la phase S par des CDK (Cyclin Dependent Kinase). L'activité des complexes cyclines / CDK est régulée par des mécanismes agissant au niveau de la formation des complexes ou au niveau de la phosphorylation des CDK qui est nécessaire à leur activités. Les CDK sont régulés par ses unités activatrices CAK ou (CDK Activating Kinase) et inhibé par CKI ou (CDK Inhibitor) (Lachlan et al., 1995 ; Harper et Elledge, 1996 ; Shapiro et al., 2000).

L'activation des kinases dépendants des cyclines et l'inactivation des points de surveillance du cycle cellulaire par des protéines virales des voies Rb et p53 représente l'un des mécanismes permettant la réplication virale, par induction de la division de la cellule hôte et blocage de sa mort par apoptose. Mais, certains virus oncogènes peuvent activer directement les complexes cyclines kinases de la phase G1 indépendamment de la protéine p53 (Pommier et Kohn, 2003).

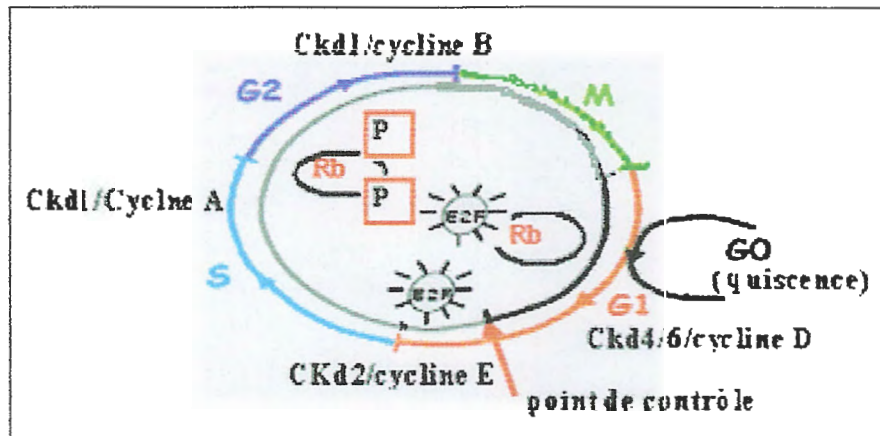


Fig.1. les points de contrôle du cycle cellulaire (Coster, 2005).

I.8. Cancer et immunité

La réponse antitumorale innée constitue une première ligne de défense de l'organisme contre les cellules tumorales. Cette réponse n'implique pas la reconnaissance spécifique de l'antigène et ne nécessite pas de sensibilisation préalable. Elle est assurée par plusieurs effecteurs dont les plus importants sont des cellules NK (Naturel Killer) et les cellules phagocytaires. Les macrophages sont des cellules spécialisées dans la phagocytose, mais possèdent également, comme les cellules NK, une capacité cytotoxique naturelle (Travers, 1997 ; Bach, 1999 ; Tjelle et al., 2000).

Lorsque les cellules de l'immunité innée ne sont pas suffisamment efficaces pour éliminer toutes les cellules anormales, la réponse immunitaire spécifique se déclenche dans les aires T des ganglions lymphatiques par les CPA (Cellules Présentatrices d'Antigènes). Les cellules tumorales exposent des peptides associés à des molécules HLA (Humain Leucocyte Antigène) de classe I à leur surface. La reconnaissance de ces antigènes par les lymphocytes TCD8 spécifique entraîne leur lyse ; se réalise par un mécanisme de cytotoxicité dépendante de la perforine et des granzymes ou d'induction d'apoptose par la fixation de la lymphotoxine ou du ligand de Fas des TCD8 sur le récepteur du TNF (Tumor Nécrosis Factor) ou Apol / Fas respectivement. Ainsi, les lymphocytes B peuvent sécréter des anticorps capables de reconnaître les cellules tumorales et les lyser en présence de complément ou par des mécanismes d'ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicité) (Tjelle et al., 2000 ; Barry et al., 2002).



• Les mécanismes d'échappement de la cellule tumorale

Les cellules cancéreuses peuvent utiliser divers mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance. Les lymphocytes spécifiques puissent mettre en place des mécanismes de défense contre ces cellules : il s'agit de la sécrétion locale de facteur suppresseur. Des cytokines inhibitrices des réponses immunitaires peuvent être produites localement non seulement par les cellules tumorales mais également par le stroma tumoral. Cet environnement peut alors favoriser la différenciation des lymphocytes T en Th2 sécréteurs de cytokines anti-inflammatoires ou encore en lymphocytes à fonction régulatrice (**Chouaib et al., 1997 ; Bergerat, 2006**).

La diminution de l'expression des molécules HLA de classe I ; la perte d'expression sélective d'un allèle HLA de classe I va entraîner une résistance à la lyse par les LTCD8 cytotoxiques. La faible immunogénicité des cellules tumorales peut provenir de leur faible densité membranaire en complexes peptide-CMH1 ainsi que de leur incapacité à délivrer les signaux de costimulation. L'absence de second signal peut induire des phénomènes d'anergie des LT (Lymphocytes T) qui deviennent non répondeurs de l'antigène (**Pardoll, 1998 ; Costes et Chatelet, 2005**). Par ailleurs, contrairement aux agents infectieux, les cellules tumorales n'induisent pas de réaction inflammatoire, ni de signaux de « danger », qui jouent un rôle majeur dans l'activation des cellules dendritiques. Dans ce cas, la présentation des antigènes tumoraux est réalisée par des cellules présentatrices inductrices de tolérance. Cette tolérance peut également résulter de la présence lymphocytes TCD4 immunorégulateurs (**Sakaguchi, 2000 ; Matzinger, 2002**).

I.9. Les facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs cancérigènes qui possèdent la propriété de provoquer une prolifération tumorale cancéreuse. On pensait que ces facteurs agissaient indépendamment les uns des autres, mais certaines études actuelles tendent à prouver le contraire ; le cancer serait multifactoriel, et les différents facteurs pourraient interagir d'une façon simultanée ou séquentielle, pour déclencher la formation des tumeurs malignes.

I.9.1. Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle incontestable dans certains cancers dits « héréditaires » ou « familiaux ». Environ 5% des tumeurs sont dues à l'existence préalable d'une mutation dans la lignée germinale transmise par le père ou la mère, mutation portant généralement sur un gène suppresseur ou un gène de réparation. L'individu naît alors avec une fragilité héréditaire, un risque accru de cancer que d'ailleurs il transmettra. Beaucoup de cancers qui apparaissent chez les sujets jeunes, avant 40 ans, sont d'ailleurs liés à une telle hérédité (**Israël, 1997 ; Hill, 2003**).

Il est vrai que 15% des cancers humains s'observent sous forme d'agrégation familiale ; une mutation familiale du gène P53 était responsable du syndrome de Li-Franconi. De plus, plusieurs types de cancers familiaux, par exemple, certaines variétés de cancer du sein ou de cancer du colon sont plus répandues dans les familles à risque. Parmi les cancers du sein, 5 à 10% sont en effet des cancers familiaux ; bon nombre

d'entre eux sont liés à des mutations de gènes, dont la présence implique un risque qui pourrait atteindre 80% de développer un cancer du sein avant 70 ans (**Rouëssé, 2001**).

I.9.2. Facteurs chimiques

Les composés cancérigènes sont responsables de ruptures et de translocation chromosomique. De nombreux agents chimiques sont susceptibles de provoquer directement des cancers à la suite d'une seule exposition, tandis que d'autres sont des initiateurs de cancers, ceux-ci se développant souvent après une longue période de latence ou après la rencontre avec un autre agent dit promoteur. Les initiateurs produisent des modifications irréversibles de l'ADN, tandis que les promoteurs stimulent la synthèse d'ADN et l'expression des gènes (**Encarta, 2003**).

• Tabac

Le tabac est l'un des facteurs de risque pour les cancers du poumon, du larynx, de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, de la vessie et du pancréas. Le cancer bronchique est l'effet du fumeur de cigarettes qui inhale la fumée et son risque augmente avec la quantité totale de fumée inhalée. D'autres études impliquent le tabac dans la genèse des cancers du sein, du col de l'utérus, de l'estomac et de leucémies. La diversité des organes touchés reflète l'extraordinaire absorption du tabac et l'existence de nombreuses substances entrant en jeu dans l'émergence de ces cancers (**Doll et Peto, 1981 ; International Agency, 1986**).

• Alcool

Les études épidémiologiques impliquent fortement l'alcool comme facteur de risque dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. La cancérogenèse pourrait être secondaire à d'autres substances contenues dans les boissons alcoolisées, ou être le fait des agressions répétées sur la muqueuse ou bien encore agit en potentialisant les effets du tabac (**Gozy et al., 1998**).

I.9.3. Facteurs physiques

• Rayons ultraviolets (UV)

Entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints de xeroderma pigmentosum (anomalie génétique associée) induisant la survenue de multiples cancers cutanés (**Costes et Chatelet, 2005**).

• Radiations ionisantes

Les effets cancérogènes chez l'homme ont été connus avec le suivi des survivants des explosions atomiques, des personnes irradiées accidentellement ou des patients traités par radiothérapie. Pratiquement, tous les organes sont sensibles aux irradiations avec une sensibilité accentuée pour la moelle osseuse, le sein et la thyroïde (**Steinberg et al., 1991**).

I.9.4. Facteurs immunitaires

Le système immunitaire est en mesure de reconnaître les antigènes anormaux qui se trouvent en surface des cellules cancéreuses et de détruire ces dernières. Autrement dit, un cancer ne se développe que lorsque le système immunitaire ne peut plus assumer son rôle. Aussi, tout facteur induisant un déficit immunitaire est susceptible de favoriser le développement d'un cancer (**Encarta, 2006**).

I.9.5. Les virus

Certains virus sont associés à certains types de cancer humain : le virus d'Epstein Barr avec le lymphome de Bur Kitt, les virus de l'hépatite B et C avec l'hépatocarcinome, certaines souches de papillomavirus humain avec le cancer du col utérin, le virus HTLV1 avec des leucémies à cellule T. Les infections par ces virus sont généralement beaucoup plus répandues que les cancers qui leur sont associés ; l'infection virale ne suffit donc pas à induire un cancer (**Scotté et al., 2002**).

I.9.6. Les maladies

Quelques rares maladies s'accompagnent d'un risque élevé de cancers atteignant spécifiquement certains organes. Elle peuvent donner lieu d'emblée à des tumeurs malignes qui en sont soit la seule manifestation (rétinoblastomes, néphroblastomes) soit l'élément d'un syndrome, ou donner lieu à une pathologie non tumorale mais à forte probabilité de transformation maligne (**La rousse Médical, 2002**).

I.9.7. Les médicaments

L'attention sur le rôle cancérigène des hormones fut attirée par l'apparition de cancer du vagin chez les filles nées de mères ayant reçu du diéthyl estilbestrol (œstrogène) pendant les trois premiers mois de la grossesse. Lorsque les œstrogènes sont utilisés autant que contraceptifs, le risque de voir apparaître un cancer du sein et sensiblement le même chez les utilisateurs et les non utilisateurs. En dehors des hormones, les médicaments pour lesquels on a également mis en évidence une augmentation de risque de cancer sont essentiellement les immunosuppresseurs, les anticancéreux et les dérivés arsenicaux (**Larousse Médical, 2002**).

I.9.8. L'alimentation

Aujourd'hui, l'alimentation pourrait contribuer de manière positive ou négative au cancer. Il a été estimé que 30% de tous les cancers sont directement reliés à la nature du régime alimentaire des individus (**Basdevant et al., 2002**).

I.10. Diagnostic et dépistage

Plus le cancer est détecté tôt et plus les chances de guérison sont importantes. Des examens de dépistage réguliers chez des personnes apparemment en bonne santé sont donc très utiles, le cancer peut alors être diagnostiqué avant même l'apparition des premiers symptômes (dépistage), c'est-à-dire, en général, à un stade précoce de la maladie (**Encarta, 2008**).

I.10.1. Le dépistage

Le dépistage est la recherche et la mise en évidence d'un cancer par un examen systématique (test) avant l'apparition des premiers signes fonctionnels ou cliniques. Le dépistage des cancers concerne des sujets qui ne présentent aucun symptôme. Il a pour but de traiter des cancers à un stade peu avancé, visant une augmentation du taux de guérison et un abaissement du taux de mortalité, et à déceler et traiter des lésions précancéreuses (**Larousse Médical, 2006**). Il y a deux types de dépistage :

- **Le dépistage individuel**

N'est certainement pas à rejeter, mais il doit être encadré par un médecin et ne pas être aléatoire et uniquement en fonction de l'inquiétude provoquée par les médias ou l'apparition d'un cancer chez un proche (**Hill, 2003**).

- **Le dépistage de masse**

S'adresse à une population définie de plusieurs milliers d'individus (population exposée à des facteurs de risque particuliers). Ce dépistage nécessite un programme préétabli, un budget et des moyens de réalisation relevant de la santé publique (**Larousse Médical, 2006**).

I.10.2. Diagnostic

Le diagnostic résulte d'une synthèse des données de l'examen clinique, des données de l'imagerie et des données de laboratoire ; par principe et dans la quasi-totalité des cas, il faut exiger comme preuve un examen anatomopathologique. L'évaluation pré thérapeutique nécessite un bilan d'extension ; celui-ci est à la base d'un classement du patient dans un groupe pronostique (**Scotté et al., 2002**).

a. Clinique

Bien qu'il n'existe pas de symptomatologie clinique pathognomonique de l'existence d'un cancer, il est cependant possible d'isoler des situations nécessitant une attention clinique particulière comme les modifications persistantes des fonctions physiologiques normales ; changement du goût, anorexie, constipation et/ou diarrhée, amaigrissement isolé, l'apparition d'une formation nodulaire (sein, thyroïde) ou d'une ulcération (peau, muqueuse), hémorragie spontanée, fièvre....etc. L'examen clinique cherche à préciser les dimensions de la tumeur si elle est perceptible, et l'existence d'adénopathies satellites (**Daly –Schweitzer, 1998 ; Scotté et al., 2002**).

b. Anatomie pathologique

C'est une faute que débiter un traitement sans preuve histologique ou au minimum cytologique de certitude (**Scotté et al., 2002**).

- **Diagnostic cytologique et histologique**

Le diagnostic cyto ou histologique nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport. L'examen des coupes histologiques colorées constitue la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade, limites). Seule l'histologie assure la certitude du diagnostic. Le cytodagnostic et l'un des moyens

habituellement utilisés. Pour l'examen cytologique, les seules maladies malignes dont il permet leur diagnostic sont les leucémies (L'oygne et al., 1965 ; Amiel et al., 1976 ; Mosnier et Lavergue, 2005).

- **La biopsie**

Une biopsie est un examen médical qui consiste à prélever une portion de tissu d'un organe, afin de pouvoir l'étudier. Certaines biopsies ne peuvent pas se faire avec l'aide de la vue (biopsie profonde, par exemple) et sont donc effectuées sous contrôle échographique ou scannographique (Belpomme et Fayard, 2005). L'examen anatomopathologique peut être fait en préopératoire soit sur un prélèvement par endoscopie qui permet d'observer la tumeur et de faire des prélèvements précis soit sur des prélèvements obtenus par imagerie interventionnelle. Cette approche n'est pas toujours possible en raison de risques de dissémination à la paroi et une chirurgie réglée doit alors être envisagée d'emblée (Guido, 1995 ; Alison, 2000).

I.10.3. Bilan d'extension

Un bilan d'extension tumoral doit être effectué après la découverte d'un cancer primitif. Il faut procéder pour cela à l'exploration systématique des sites habituels des métastases de ce cancer. La connaissance du développement habituel des cancers permet de définir des bilans paracliniques doivent être raisonnablement complets, peu invasifs et le moins coûteux possible (en inconfort pour le patient et en dépenses de santé). Le bilan d'extension (clinique, radiologique, isotopique, endoscopique, et biologique) est orienté et modulé par le type de cancer, son histoire naturelle, l'âge et le statut de performance du patient, ainsi que le traitement envisagé. Il est expliqué au malade, et le cas échéant à sa famille (Yaker, 1985 ; Scotté et al., 2002).

a. Examen clinique

On cherche à évaluer l'extension locale à savoir le site et dimensions de la lésion, aspect macroscopique, fixation éventuelle aux organes de voisinage, par exemple, l'examen clinique du pelvis (toucher combiné à la palpation abdominale) apporte des renseignements au moins aussi utiles que les examens paracliniques et l'extension régionale qui consiste à la recherche de l'envahissement ganglionnaire dans l'aire lymphatique drainant le site de la tumeur, en notant le siège des ganglions, leur volume, leur empâtement, leur fixité par rapport à la peau, aux muscles et à l'axe vasculaire. Ainsi, l'existence de métastases à distance : ganglionnaires, cutanées, hépatiques, cérébrales, et enfin, on cherche à évaluer l'existence de syndromes paranéoplasiques. Les examens para cliniques seront choisis en fonction du site de la tumeur, leur objectif sera expliqué aux spécialistes qui en auront la charge (Scotté et al., 2002).

b. Imagerie radiologique

- **Radiologie conventionnelle**

Les radiographies standard utilisent les rayons X, permettent de visualiser des anomalies au niveau des os, du crâne et des poumons. L'absorption d'un produit opaque aux rayons X (Iode) permet d'améliorer le contraste des images obtenues et d'étendre l'observation aux organes creux. La tomographie permet d'étudier des images en coupe

(épaisseur de l'ordre du cm) et d'obtenir le détail d'un organe ou de la tumeur (le scanner ou tomodensitométrie) qui correspond à la réalisation d'image selon différents plans pour chaque coupe (épaisseurs des coupes compris entre 1 et 10mm) et permet de caractériser parfaitement la situation et la dimension de la tumeur ainsi que de visualiser des extensions ganglionnaires (**Garanger, 2005**).

• **Echographie et échoendoscopie**

Cet examen peu coûteux, simple et non invasif est à demander en première intention pour une masse abdomino-pelvienne. Il visualise correctement les voies biliaires, le foie, les reins, parfois le pancréas et même le péritoine, la prostate par voie endo-rectale. L'échoendoscopie permet d'apprécier l'extension pariétale et ganglionnaire locale des cancers endocavitaires, œsophage et rectum, elle permet éventuellement des biopsies écho guidées (**Scotté et al., 2002**).

• **Tomodensitométrie (TDM)**

La TDM classique est réalisée avant et après injection de liquide de contraste iodé. Elle permet un bilan d'extension au niveau de la tête et du cou, du thorax et de l'abdomen. Les clichés ou les enregistrements permettent en une seconde l'interprétation. La TDM actuelle à rotation continue présentent plusieurs intérêts ; le temps d'acquisition est très court, une diminution de la quantité de produit de contraste nécessaire et un traitement informatique des images permettant la reconstitution d'images 3D volumiques (**Yaker, 1985**).

• **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'explorer les organes non riches en eau, comme le cerveau, la moelle osseuse. Elle permet ainsi d'observer des tumeurs dans la zone difficilement accessible (tumeurs primitives du cerveau et des os, métastases cérébrales de la colonne vertébrale et de la moelle épinière) (**Garanger, 2005**).

c. Imagerie radio- isotopique

Elle est basée sur le repérage de traceurs radioactifs non spécifiques qui se fixent soit sur le tissu normal, soit sur les cellules métaboliquement hyperactives (on recherche alors des foyers « chaud ») et spécifique comme l'immunoscintigraphie, couplant un traceur radioactif à un anticorps monoclonal qui se fixe sur le tissu tumoral qui n'a pas encore d'intérêt actuellement dans le bilan d'extension. L'inconvénient des explorations isotopiques est une mauvaise définition des images, un manque de spécificité (le tissu inflammatoire est marqué comme un tissu cancéreux) et leur coût élevé (**Scotté et al., 2002**).

d. Examen endoscopique

Il permet essentiellement la visualisation de lésion sur des organes creux (colonoscopie, fibroscopie bronchique) et de réaliser des prélèvements d'échantillons de tissu sur des zones suspectes (biopsie) (**Garanger, 2005**).

I.10.4. Les marqueurs biologiques des cancers

Substances secrétées par des cellules cancéreuses ou par des tissus sains en réponse à la présence d'une tumeur (Tableau.I). Les marqueurs produits par les cellules normales se trouvent en faible concentration dans le sang. Dans le cas du cancer, la production en est augmentée et le marqueur est retrouvé dans le sang à concentration élevée. Tous les cancers ne s'accompagnent pas d'une élévation d'un marqueur spécifique, à l'inverse, le taux de ces substances peut parfois être élevé en raison d'une pathologie non tumorale. Les problèmes de diagnostic différentiel entre tumeur et pathologie non tumorale ne se posent que pour des augmentations modérées des taux. Les taux élevés sont toujours associés à des tumeurs (**Scotté et al., 2002 ; Larousse Médical, 2006**).

La plupart des marqueurs tumoraux sont surtout utiles pour la surveillance des patients avec un cancer au cours du traitement et après celui-ci. Au cours du traitement, le dosage des marqueurs est un des éléments qui va permettre au médecin de suivre la réponse à un traitement, et d'ajuster celui-ci au cas de chaque malade. Au début du traitement, le dosage d'un ou de plusieurs marqueurs va aider le médecin à établir ou à préciser son diagnostic. Au cours du traitement, l'évolution du taux des marqueurs va permettre au médecin de mieux adapter son traitement, si un traitement est efficace, le taux d'un marqueur doit progressivement baisser. A l'arrêt du traitement le dosage des marqueurs va permettre de vérifier que la maladie est contrôlée, stabilisée ou érotique (**Andrien, 1997**).

Tableau I : Principaux marqueurs tumoraux circulants (Daly –Schveitzer, 1998).

Marqueur tumoral.	Exemple de tumeur.	Situation non tumorale avec élévation possible du marqueur.
Hormones		
Gonadotrophine chorionique, sous unité β (β -HCG).	Choriocarcinome placentaire, tumeurs gonadiques.	Grossesse.
Calcitonine.	Carcinome médullaire de la thyroïde.	
Catécholamines et leurs métabolites.	Phéochromocytome.	
Antigènes oncofœtaux.		
α -fœtoprotéine (AFP).	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs gonadiques.	Cirrhose hépatique, hépatite toxique ou infectieuse.
Antigène carcinoembryonnaire (ACE).	Adénocarcinomes du sein, du colon, du pancréas, de l'ovaire.	Pancréatite, colopathie inflammatoire, cirrhose hépatite, tabagisme.
Iso enzymes.		
Phosphatases acides prostatiques.	Adénocarcinome prostatique.	Adénome prostatique, prostatite.
Neuron specific enolase (NSE).	Carcinomes pulmonaires à petites cellule, neuroblastomes.	
Protéines spécifiques.		
Antigène prostatique spécifique (PSA).	Adénocarcinome prostatique.	Prostatite, adénome prostatique.
Immunoglobuline monoclonale.	Myélome multiple.	Gammopathie monoclonale isolée.
Ca 15-3.	Adénocarcinome mammaire.	
Ca 125.	Adénocarcinome ovarien.	Grossesse, péritonite.
Ca 19-9.	Adénocarcinome pancréatique, colique.	Pancréatite, colite ulcéraire.

La nutrition est un facteur important de santé et de bien être. En effet, si l'alimentation permet de couvrir nos différents besoins qualitatifs et quantitatifs en nutriments, elle donne aussi l'occasion à chacun de développer une activité sociale et effective propre à favoriser un équilibre de vie correspondant à une approche globale de la santé (Ferry et al., 2002).

L'homme se nourrit à partir de matières fabriquées par d'autres être vivants végétaux et animaux. Il a besoin de matières organiques et d'éléments minéraux pour fabriquer ses propres tissus durant la croissance, assurer leur renouvellement et leur réparation mais aussi couvrir les besoins énergétiques. Pour respecter notre santé, l'alimentation doit obéir à certaines règles d'hygiène et à une consommation équilibrée des aliments (Bandin et Laforge, 2003).

II.1. Classification des aliments

Les aliments sont regroupés en 6 catégories en fonction de ce qu'ils apportent :

Groupe 1 : lait et produits laitiers

Ils apportent essentiellement du calcium, des protéines, des vitamines A, D et B et des lipides. Ce groupe comprend surtout des aliments permettant l'édification de l'organisme avec entre autres : le calcium nécessaire à la formation des os et des dents (Bandin et Laforge, 2003).

Groupe 2 : viande, poisson, oeuf

Ils apportent essentiellement des protéines animales, des lipides, du fer et des vitamines A et B. ce groupe comprend surtout des aliments bâtisseurs (Bandin et Laforge, 2003).

Groupe 3 : fruits et légumes

Ils apportent essentiellement des glucides dont des fibres (la cellulose), des vitamines B et C, et des sels minéraux. Ce groupe comprend surtout des aliments protégeant l'organisme et lui permettant d'assurer la régularisation des fonctions intestinales (Bandin et Laforge, 2003).

Groupe 4 : féculents, céréales, pain

Ils apportent essentiellement des protéines végétales, des glucides, et la vitamine B. ce groupe comprend surtout des aliments apportant l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme (Bandin et Laforge, 2003).

Groupe 5 : matières grasses

Ils apportent exclusivement des lipides et des vitamines A, D et E. Ce groupe comprend surtout des aliments apportant l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme et les vitamines conférant un rôle protecteur (Bandin et Laforge, 2003).

Groupe 6 : boissons

Ce groupe comprend l'eau mais aussi les différentes boissons sucrées et l'alcool, seule l'eau est indispensable à l'organisme (**Bandin et Laforge, 2003**).

II.2. Impact de l'alimentation sur le développement du cancer

La nutrition est l'un des grands facteurs de risque des cancers. Même si les données des études épidémiologiques entre consommation d'aliments et risques de cancers sont difficiles à interpréter en raison d'une part des problèmes soulèvent le recueil de l'information et du délai qui s'écoule entre l'exposition aux facteurs de risque et l'apparition du cancer, on peut aujourd'hui affirmer que le mode alimentaire joue probablement un rôle important dans l'étiologie de nombreux cancers (**Velten, 2006**).

On estime actuellement que 30% de tous les cancers sont directement reliés à la nature du régime alimentaire des individus ; ce pourcentage pouvant même atteindre jusqu'à 90% dans le cas des cancers du système gastro-intestinal (œsophage, estomac, et côlon) Les aliments peuvent être liés au cancer de diverses manières (**Wogan, 1999 ; Béliveau, 2006**).

II.2.1. La consommation des viandes et charcuteries

L'excès des viandes rouges peut être nocif pour la santé. Les plus gros consommateurs augmentent les risques de tumeurs ; 40% de risques supplémentaires pour ceux qui mangent 200g de viande par jour, par rapport à ceux qui mangent une à deux fois par semaine. Au rang des produits incriminés les viandes rouges mais aussi les viandes transformées (charcuteries, pâté, saucisses, boudin...). Les charcuteries sont riches en graisses saturées et en sel, elles contiennent également des nitrites, agents conservateurs à l'origine de composés cancérigènes chez l'animal comme les nitrosamines. Plusieurs études ont montré un risque du cancer du côlon, du sein, du pancréas et de la prostate significativement augmentés avec la consommation des viandes (**Végétarisme et risque de cancer, 1999 ; Mucci et al., 2001**).

• Cancer du côlon

Plusieurs composés et mécanismes seraient impliqués dans la genèse du cancer du côlon liée à la consommation de viande. L'action néfaste des constituants comme les graisses animales, qui augmentent la synthèse par le foie d'acides biliaires et de cholestérol, transformés en acides secondaires (cancérigènes) sous l'action des bactéries de la flore intestinale. La production au cours du métabolisme, notamment des nitrates, d'agents cancérigènes N-nitrosés ou encore la génération lors de la cuisson à haute température (barbecue, grill, friture) de produits toxiques. Le polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation des amines hétérocycliques explique la sensibilité différente aux composés précancérigènes contenus dans la viande et les graisses brûlées. Les sujets « acétyleurs lents » ne présentent pas de risque majoré par rapport aux sujets « acétyleurs rapides ». Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les sujets « acétyleurs rapides » métaboliseraient rapidement ces composés in situ au niveau des cellules coliques, ce qui aboutirait à des concentrations élevées de produits cancérigènes au niveau de la muqueuse (**Probst-Hensch et al., 1997 ; Boutron-Ruault, 1999 ; Norat et al., 2002**).

• **Cancer du sein**

Le lien entre cancer du sein et consommation de viande est nettement plus controversés que pour le cancer du côlon. On a pensé que les graisses pouvaient être le nutriment en cause. Le rôle des lipides dans le cancer du sein pourrait être dû à la constitution d'un surpoids. Il y aurait, soit synthèse d'œstrogènes dans le tissu adipeux, soit dans le cas d'obésité de type abdominal, existence du syndrome d'insulino-résistance qui s'accompagne de synthèse de facteurs de croissance et de modification du métabolisme hormonal favorisant la promotion et la croissance des tumeurs du sein (Stoll, 1997).

La présence d'amines aromatiques hétérocycliques dans les viandes cuites à haute température a été également rapportée comme facteur de risque pour le cancer du sein. Ce mécanisme implique une participation des enzymes métabolisant les xénobiotiques, certains polymorphismes génétiques conférant une plus grande susceptibilité à la cancérogenèse (Knekt et al., 1994 ; Ambrosone et al., 1997).

• **Cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate augmente significativement avec la consommation des viandes. Mais cette association n'a pas été observée dans les études conduites sur des populations consommant peu de viandes, ce qui conduit à penser que cette association serait finalement due au niveau des apports en graisses saturées. Certains acides gras ont été spécifiquement associés avec le cancer de la prostate ; l'acide α -linoléique était associé à une augmentation de risque. De plus, la viande rouge apporte beaucoup de fer à l'organisme, sous une forme très assimilable (fer héminique). Ce métal peut augmenter la peroxydation des lipides et la production de radicaux libres impliqués dans la cancérogenèse (Kromhout et al., 1985 ; Bingham, 1999).

II.2.2. Matières grasses et cancer

Il existe différentes formes de graisses, dont la quantité varie selon les aliments. Schématiquement, il existe trois groupes : les acides gras saturés, mono insaturés et poly insaturés. Cette distinction se fait selon leurs caractéristiques chimiques, à savoir en fonction du nombre de doubles liaisons (liens particuliers entre deux atomes) (Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments, 2003).

A l'instar de la quantité totale de graisses ingérées, certains types d'acides gras pourraient être impliqués dans la survenue de cancers, mais des incertitudes persistent quand à l'existence d'une relation causale. Cela est notamment dû au faible nombre d'études concordantes et aux difficultés méthodologiques rencontrées dans le traitement statistique de ces données. Les études relatives aux fractions ou composants lipidiques (acides gras, cholestérol) suggèrent qu'une consommation élevée en acides gras saturés serait un facteur de risque possible pour les cancers du poumon, côlon et rectum, sein, endomètre et prostate. Il existe peu de preuves scientifiques sur un rôle potentiel des acides gras mono insaturés dans l'étiologie du cancer (Lipkin et al., 1999 ; Lee et Lin, 2000 ; Willett, 2000).

• **Le cancer colorectal**

L'alimentation riche en graisses d'origine animale est généralement associée à une augmentation de risque du cancer colorectal. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces observations mais aucun, pour l'instant ne s'est imposé pour expliquer le rôle de l'alimentation dans la cancérogenèse colique. Une hypothèse proposée pour expliquer que les graisses alimentaires augmenteraient l'excrétion d'acides biliaires et donc l'exposition de la muqueuse à l'effet promoteur des acides biliaires secondaires et tertiaires (**Hill et Aries, 1971**) et aussi la production de composés radicalaires génotoxiques ou la formation d'amines hétérocycliques lors de la cuisson (**Lipkin et al., 1999**).

• **Le cancer de la prostate**

Le mécanisme par lequel les graisses pourraient induire ou promouvoir le cancer de la prostate n'est pas bien établi. L'une des hypothèses émises repose sur l'observation que les graisses alimentaires ont un certain impact sur le métabolisme des androgènes, qui sont considérés comme un facteur de risque important du cancer de la prostate, même si les données épidémiologiques sur le profil hormonal et le cancer de la prostate ne sont pas cohérentes. L'augmentation des niveaux de testostérone plasmatique, qui elle-même pourrait induire une augmentation de la division cellulaire, une activation des proto-oncogènes et une désactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (**Rose et Connolly, 1992**). Les graisses pourraient également agir sur la cancérogenèse en modifiant la composition des membranes cellulaires et en modulant la synthèse des prostaglandines (**Giovannucci et al., 1998**).

• **Le cancer du rein**

Certaines études ont évoqué une relation entre la consommation de graisses alimentaires et le cancer du rein. Birt et Pour, 1983 ont trouvé que les graisses alimentaires augmentaient de 9% le nombre de tumeurs du rein chimio-induites chez des hamsters qu'ils soient nourris avant l'initiation ou à différents stades de la promotion de la tumeur. Dans une autre étude, en revanche, Clinton et al, 1992 n'ont pas observé d'association statistiquement significative entre les différents niveaux de graisses alimentaires (12,24 et 48% de l'énergie) et des tumeurs rénales induites par de l'azoxyméthane chez le rat. Dans cette expérience, des apports pauvre en protéines (8,16 et 32% de l'énergie) durant la phase d'initiation étaient associés à une augmentation du risque d'adénocarcinome rénal (**Birt et Pour, 1983 ; Clinton et al., 1992**).

II.2.3. L'alcool

L'association entre consommation d'alcool et cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage) et du foie est considérée comme convaincante. La relation avec le cancer du sein et le cancer colorectal est, quant à elle, considérée comme probable. La relation avec le cancer du poumon est considérée comme possible. Par ailleurs, les experts s'accordent à considérer qu'il n'y a pas d'association convaincante entre consommation d'alcool et cancer de la vessie, probablement pas d'association avec le cancer de l'estomac ou du pancréas, et possiblement pas avec le cancer de la prostate et du rein. Les localisations de cancers considérées ici sont celles

pour lesquelles la consommation d'alcool augmente le risque de façon convaincante ou probable (Hill et al., 1997 ; Expertise Collective, 2001).

• **Cancer des voies aérodigestives**

Pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx, une augmentation du risque à été constaté avec la quantité d'alcool d'une part, l'importance du tabagisme d'autre part. La consommation de boissons alcoolisées augmente aussi le risque de cancer du larynx dû au tabagisme mais ne semble pas accroître le risque chez le non fumeur. Dans une étude réalisée en Ille-et-Vilaine, le risque relatif du cancer de l'œsophage augmentait avec la quantité d'alcool ingérée. Comme pour les cancers ORL, il existe une potentialisation des deux risques (Bernard et al., 1989).

Lors de la consommation d'alcool, la région épiglottique est directement exposée à l'alcool, contrairement aux régions suivantes, car après déglutition, l'alcool est mélangé aux autres composants du bol alimentaire, ce qui expliquerait les différences de risque observées. Des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'effet de l'alcool dans les cancers du tractus aéro-digestif supérieur passe surtout par un effet co-cancérogène. Son effet promoteur de la cancérogenèse s'expliquerait par plusieurs mécanismes ; modification de la perméabilité des membranes cellulaires à la suite d'une irritation de la muqueuse par contact direct (ce qui favorise le passage de cancérogènes), induction d'enzymes impliquées dans le métabolisme de cancérogènes, contamination des boissons alcoolisées par des impuretés cancérogènes, ou encore modification du statut nutritionnel associée à des consommations élevées d'alcool (Ames et al., 1998 ; Shikany et al., 2000 ; Willett, 2000).

• **Cancer du sein**

L'alcool est un facteur nutritionnel qui établit le risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour (BrJ cancer, 2002). Les femmes ayant un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% comparativement à celles qui ne boivent pas l'alcool (Feigelson et al., 2001).

Le cancer du sein étant un cancer hormonosensible, l'alcool pourrait intervenir dans le métabolisme hormonal. Il provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteur de croissance IGF (Insulin-like Growth Factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Ainsi, la relation entre l'alcool et cancer du sein s'expliquerait par le fait que l'alcool induit des altérations au niveau hépatique en diminuant la clairance métabolique des œstrogènes ou en augmentant leur production. De fait, plusieurs études ont montré des corrélations positives entre consommation et taux d'œstrogènes plasmatiques ou urinaires ; les niveaux d'œstradiol étaient significativement plus élevés chez les consommatrices que chez les non consommatrices qu'elles soient pré ménopausées ou post ménopausées et utilisatrices de traitements hormonaux substitutifs (Ginsburg et al., 1996 ; World Cancer, 1997 ; Smith Warner et al., 1998).

• **Cancer colorectal**

L'alcool joue un rôle dans les phases précoces de la cancérogenèse puisque sa consommation augmente le risque de polypes colorectaux, précurseur de tumeurs. L'alcoolisme est souvent associé à un déficit en nutriments, notamment les folates et la méthionine, ce qui pourrait accroître le risque de cancer colorectal (**Boutron et al., 1996 ; Scheppach et al., 1999**). Le mécanisme évoqué ferait intervenir une hypométhylation de l'ADN, qui contribuerait à la perte de contrôle de l'expression des protooncogènes. Cette hypométhylation a été observée chez les sujets atteints d'un cancer colorectal ou d'adénomes. La consommation d'alcool, associée à des carences en folates et en méthionine serait responsable de cette hypométhylation. De plus, la mutation du gène de la première enzyme intervenant dans le métabolisme des folates en méthionine, la 5, 10-méthylène tétra hydrofolate réductase (MTHFR) réduirait la synthèse de méthionine (**Giovannucci et al., 1993 ; Ma et al., 1997**).

II.2.4. La consommation du café

D'une façon générale, la consommation de café n'est pas considérée actuellement comme un facteur de risque important de la survenue des cancers. Une consommation élevée de café (supérieure à 5 tasses par jour) pourrait être impliquée dans la survenue de cancers de la vessie. L'implication de la consommation de café dans la survenue de cancer du sein est considérée actuellement comme exclue, en raison de l'absence d'association observée dans de nombreuses études publiées à ce sujet. Au regard des études publiées jusqu'à maintenant, il reste peu probable que le café ait un effet sur les cancers de l'estomac, du pancréas, du foie, ou encore de la prostate.

Les mécanismes par lesquels le café pourrait avoir un effet cancérigène sur la vessie restent imparfaitement identifiés. Le tabagisme ou par exemple la consommation d'une grande quantité de boissons, de façon concomitante à celle de café, pourrait expliquer une partie de l'augmentation des risques observée. Des variations interindividuelles dans le métabolisme de la caféine pourraient être en relation avec la susceptibilité de certains sujets au risque de cancers. En effet, la caféine est dégradée au niveau du foie par le cytochrome P450 1A2, également impliqué dans la formation de métabolismes cancérigènes (amines aromatiques et hétérocycliques). Ainsi, les grands consommateurs de café pourraient produire plus rapidement des composés cancérigènes avec un rendement plus élevé (**Sala et al., 2000 ; Tavani et Vecchia, 2000 ; Geoffroy-Perez et Cordier, 2001 ; Zeegers et al., 2001**).

II.2.5. Le sel et les aliments conservés par salaison et fumés

Diverses études épidémiologiques ont montré que la consommation régulière de poisson conservé par salaison, augmentait significativement le risque de cancer du nasopharynx. De plus, la consommation fréquente de poisson, de viande et de légumes conservés par salaison était associée à une augmentation du risque de développer un cancer de l'estomac, de l'ordre de 1,5 à après de 3 fois plus élevé qu'avec une consommation plus rare, selon le niveau de consommation et le type d'aliment.

Des modèles expérimentaux animaux ont permis de confirmer le rôle du poisson conservé par salaison dans le cancer du nasopharynx. La présence de nitrosamines volatiles dans ce type d'aliments en serait un facteur étiologique. Par ailleurs, l'hypothèse virale est aussi envisagée avec l'activation du virus d'Epstein Barr par des composés chimiques également présents dans le poisson salé. Concernant le cancer de l'estomac, l'altération de la muqueuse intestinale par le sel, qui induirait ainsi la synthèse d'ADN, et une prolifération cellulaire, est considérée comme un mécanisme favorisant la cancérogenèse, notamment lors de la survenue de mécanismes précancéreux, en présence de composés cancérigènes ou encore dans les zones à risque de contamination par *Helicobacter pylori* (La Vecchia et al., 1987 ; Sriamporn et al., 1992 ; Riboli et Norat, 2001).

II.2.6. Le surpoids, l'obésité et le cancer

L'équilibre énergétique correspond à l'adéquation entre le niveau de calories dépensées pour le maintien des activités métaboliques de base et pour l'activité physique. Un déséquilibre dans cette équation, dû à un apport énergétique excessif et / ou une activité physique insuffisante, se traduit par une prise de poids corporel. L'interprétation des données concernant le rôle des apports énergétiques dans le déterminisme de l'obésité et sa relation avec le risque de cancer ne peut se concevoir que si ceux-ci sont rapportés au niveau des dépenses énergétiques liées à l'activité physique.

Des études de mortalité par cancer ou incidence des cancers, montrent que les personnes présentant un surpoids, voire obèses, constituent une population à haut risque des cancers. Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'un excès de poids corporel, défini par un indice de masse corporelle IMC ($IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$) supérieur à 25 Kg/m², était associé à une augmentation de risque de cancer de l'estomac, du sein après la ménopause, et du côlon.

- Le risque de cancer de l'estomac est multiplié par un facteur de deux à trois chez les femmes très obèses (IMC supérieur ou égale à 35 Kg/m²) par rapport aux femmes de poids normal (IMC compris entre 18,5 et 24,9 Kg/m²). L'association entre obésité et risque du cancer de l'endomètre serait liée au fait que le tissu adipeux est riche en aromatasase qui augmente indirectement la stimulation œstrogénique de la muqueuse de l'endomètre (Gerber et Corpet, 1999 ; Shikany et White, 2000 ; Willett, 2000).
- L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein, l'obésité augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Elle n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause). Les femmes ayant un surpoids de plus de 20Kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux (American Institute for cancer Research, 1997 ; Key et al., 2001 ; Wenten et al., 2002).
- En ce qui concerne la relation entre l'obésité et cancer du sein après la ménopause, elle s'expliquerait par le fait que l'obésité aurait un effet stimulateur de la production périphérique d'œstrogènes, par apposition à la cessation de l'activité ovarienne. Avant la ménopause, l'obésité favoriserait les cycles anovulatoires, considérés comme protecteurs

du risque de cancer du sein (**Gerber et Corpet, 1999 ; Shikany et White, 2000 ; Willett, 2000**).

• L'obésité a été identifiée comme facteur de risque des cancers et adénomes du côlon dans plusieurs études. Mais la relation étroite de l'obésité avec la sédentarité d'une part et les apports caloriques élevés d'autre part (par le biais de certains comportements alimentaires notamment). Certaines études ont décrit un risque particulièrement élevé de cancer de la prostate chez les sujets présentant une obésité de type androïde. Cependant, globalement, les résultats des études dans ce domaine restent contradictoires (**Gerber et Corpet, 1999 ; Shikany et White, 2000 ; Willett, 2000**).

II.2.7. Le cancer et soda

Une équipe Indienne a trouvé une forte corrélation entre l'augmentation de la consommation individuelle de sodas durant les 20 dernières années et celle du nombre de cancers de l'œsophage s'appuyant sur les données du département Américain de l'agriculture. L'équipe Indienne a constaté que la consommation de boissons gazeuses avait augmenté de 450% durant les 50 dernières années, passant par personne de 49 litres en 1946 à 224 Litres en l'an 2000. Au même temps, durant les 25 dernières années, le nombre de cancers de l'œsophage a augmenté de 570% chez les hommes Américains.

Aux Etats-Unis, 13900 personnes sont concernées (dont plus de 10000 homme), et la majorité décède des suites de cette maladie selon la société Américaine du cancer. Au regard des statistiques, cette augmentation des cas de cancers suit celle de la consommation de sodas avec un décalage de 20 ans. Mais durant cette même période, d'autres changements alimentaires ont en lieu et pourraient être à l'origine de ce phénomène. Cette observation statistique ne serait elle pas une simple coïncidence (**New orleans ; Gut, 2002**). En effet, l'équipe Indienne s'appuie sur de précédentes études selon lesquelles les boissons gazeuses distendent l'estomac et favorisent ainsi le reflux gastro-œsophagien. Ces remontées acides augmentent le risque de cancer de l'œsophage, par exemple, la consommation de 350 millilitres de sodas par jour (environ une cannette) correspond à 53,5 minutes d'exposition acide et 240 Litres par an correspondent à 535 heures d'exposition acide par an. Selon les chercheurs, c'est bien sur le long terme que ces bulles seraient dangereuses, aux Etats-Unis, les enfants boivent en moyenne deux cannettes de sodas par jour. Les mêmes augmentations du nombre de cancers de l'œsophage sont observées dans plusieurs pays. Ne sont pas concernés ceux dont la consommation individuelle de sodas reste inférieure à 47 Litres : l'Europe de l'Est, le Japon, la Chine, Taiwan, la Corée, l'Inde....ou la France. Selon l'enquête INCA 1999 (Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires) les niveaux de consommation atteints pour les sodas et jus de fruits e France (98 ml / jour pour les adultes et 198 ml / jour pour les enfants) restent pour l'instant nettement inférieurs à ce qu'ils sont dans les pays anglo-saxons mais la tendance n'est guère encourageante (**Etude Inca, 1999**).

II.2.8. Substances mutagènes existant spontanément dans l'alimentation

a. Aflatoxine et cancer du foie

Dans les pays développés, les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont essentiellement d'origine virale. Dans les pays en voie de développement, certains

composés alimentaires comme l'aflatoxine B1 interviennent également dans la cancérogenèse (Fig.2). Ainsi dans une province Chinoise, et dans certaines régions d'Afrique, il a été clairement montré que ce produit d'un penicillium qui pousse sur les céréales ou sur les arachides mal conservées est une des causes du CHC en association avec l'infection par le virus de l'hépatite B (Wogan, 1999). L'aflatoxine B1 est transformée par le CYP3A4 en un époxyde réactif qui forme des adduits à l'ADN et aux protéines. Cet époxyde peut être neutralisé par l'époxyde hydrolase ou par des glutathion S transférases (GST). Les adduits formés peuvent ensuite provoquer des mutations dans l'ADN qui, elles mêmes, peuvent initier un processus cancéreux quand elles se retrouvent dans un oncogène ou dans un gène suppresseur de tumeur (figure 2). Il a été montré que l'exposition à l'aflatoxine, confirmée par la présence d'adduits aux protéines dans le sang, était un facteur causal des CHC. De plus, le déficit génétique en époxyde hydrolase ou en GST est un facteur de risque pour les CHC en cas d'exposition. Ce risque est largement augmenté en cas d'infection par le virus de l'hépatite B (Glynn et al, 1995).

Enfin, il a été retrouvé dans les tumeurs des mutations du gène P53 caractéristiques de celles qui sont produites par l'aflatoxine. Ces résultats représentent un ensemble cohérent (exposition, activation métabolique, formation d'adduits et mutations) qui plaide en faveur d'un processus de cancérogenèse chimique dans laquelle il y aurait interaction entre gènes et l'alimentation. Récemment, dans une étude Espagnole il a été montré que les polymorphismes génétiques du CYP2D6 et de la NAT2 (N-Acétyl-Transférase) étaient des facteurs de risque de CHC surtout chez les individus qui n'étaient pas infectés par un virus. Cette observation permet de postuler qu'en Espagne un facteur environnemental alimentaire pourrait être impliqué dans les CHC montrant ici encore la possibilité d'une interaction entre des gènes des EMX (Enzyme du Métabolisme des Xenobiotiques) et l'alimentation (Agundez et al., 1996 ; Hussain et Harris, 1999).

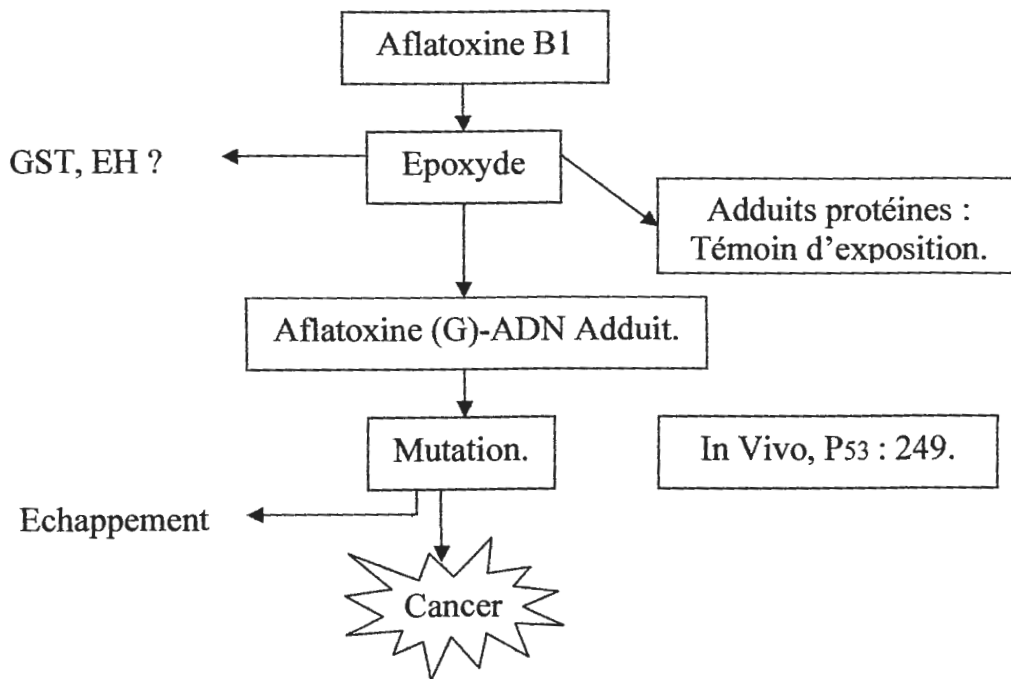
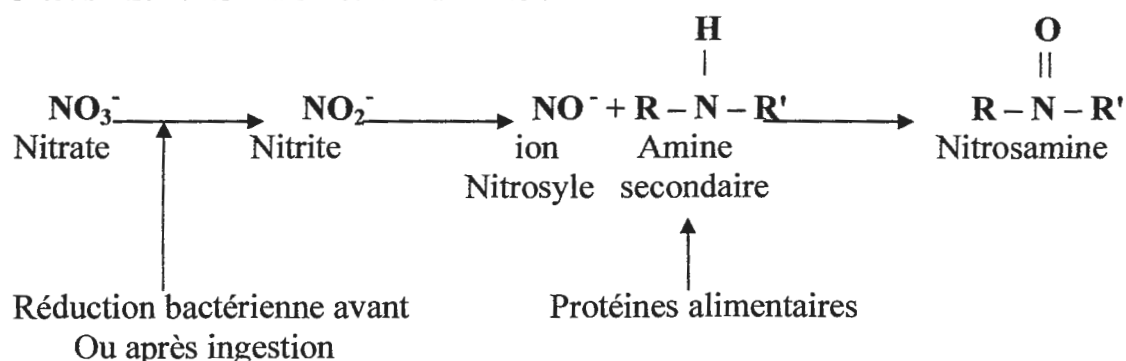


Fig. 2 : Aflatoxine B1 et cancer du foie (Agundez et al, 1996).

b. Les nitrates et nitrites

Les nitrosamines sont cancérigènes dans plusieurs espèces animales les nitrates ne sont ni mutagènes ni cancérigènes alors que les nitrites ne sont probablement pas directement cancérigènes mais sont mutagènes dans certains systèmes. Certaines études épidémiologiques tendent à prouver que ces substances pourraient jouer un rôle dans la survenue des cancers gastriques et œsophagiens (Hœrniel et Tubiana, 1989).

Les nitrates sont susceptibles transformés en nitrites après action réductrice des bactéries intestinales selon la réaction suivante :



Formation des nitrosamines à partir des nitrates (Magnol, 1983).

c. Les hydrocarbures

On distingue les hydrocarbures polycycliques ou hétérocycliques. Les hydrocarbures polycycliques issus des goudrons des huiles dérivent de deux noyaux de base : le noyau anthracène et le noyau phénanthrène. Ils caractérisent la peau et le col utérin ainsi que diverses autres cibles : poumons, ovaires...ect. Nous ne citons que les principaux : (3-4-benzopyrène ; polluant majeur des fumées et des poussières, 3-méthylcholanthrène, 5-6-diméthylchrysène). Pour les hydrocarbures hétérocycliques on peut citer le dibenzocarbazole, des dérivés des benzocridines qui peuvent intervenir dans l'industrie des colorants, et la 2-naphtylamine qui est un métabolite des colorants d'aniline et qui peut provoquer des tumeurs de la vessie chez l'homme. Parmi les amines on cite le 2-naphtylamine responsable des cancers vésicaux chez l'homme et chez le chien (Haddow, 1959 ; Magnol, 1983).

d. Les pesticides

Produits chimiques qui ont des propriétés cancérigènes potentielles. L'exposition à des fortes doses de pesticides a des effets néfastes sur les systèmes endocrines. Il s'agit de substances telles que le DDT (Dichloro-Diphényl-Trichloéthane), l'uréthane, la thiourée et bien d'autres encore. L'interdiction faite dans plusieurs pays de l'usage d'un certain nombre d'entre eux tient compte de conditions locales. Peut être ne serait-il pas rationnel en effet d'interdire, dans un pays de forte endémie paludéenne l'utilisation du DDT compte tenu des avantages qu'il peut apporter au regard du risque cancérigène qu'il fait courir à la population a cause de leur présence sur la peau des fruits et légumes. (Yaker, 1985 ; Seiler et Moulinoux, 1996 ; Katz et al., 2001).

II.2.9. Les additifs alimentaires

- ***Les additifs traditionnels trouvés dans les salaisons***

Les poissons salés et décomposés qui entraînent le cancer du nasopharynx et la conservation salée qui donne des cancers de l'estomac ; les poissons et viandes fumées donne des cancers ORL, de l'estomac et de la vessie (**Raoul, 2002**).

- ***Les colorants alimentaires***

Peuvent être toxiques du fait de leur nature propre ou des métabolites auxquels ils donnent naissance sous l'action des enzymes digestives ou de la flore intestinale. Ils se présentent essentiellement sous la forme d'amines aromatiques ou de colorants azoïques (**Yaker, 1985**).

- ***Les amines aromatiques***

Telle que le 2-naphthylamine qui est manipulée par les ouvriers travaillant dans les usines de colorants a été rendue responsable du développement de carcinomes vésicaux. En réalité c'est le produit de dégradation de cette amine (1-hydroxy-2-naphthylamine) qui induit le cancer (**Yaker, 1985**).

- ***Les colorants azoïques***

Tels que le jaune de beurre (4-diméthyl-amino-azobenzène) provoque le développement de l'hépatome malin. Les colorants azoïques à molécules aromatiques, à radical aminé primaire sont généralement cancérigènes. Etant le plus souvent liposolubles, ils sont stockés dans le tissu adipeux, leur élimination lente, qui les rend dangereux, explique l'interdiction faite de leur utilisation dans l'alimentation (**Yaker, 1985**).

III.1. La prévention

A la lumière des données scientifiques actuellement disponibles sur le potentiel cancéreux des composés d'origine alimentaire, l'attention a été principalement centrée sur les composants nocifs de l'alimentation, on considère que les composants protecteurs sont plus importants, il est possible de composer ce qu'on pourrait appeler le régime optimal pour prévenir le cancer, c'est-à-dire un régime alimentaire basé en majeure partie sur un apport en aliments connus comme étant des sources exceptionnelles de molécules anticancéreuses. En effet, plusieurs des molécules qui possèdent les plus fortes activités de prévention du cancer ne sont présentes que dans certains aliments bien précis et il est crucial d'intégrer ces aliments de façon préférentielle dans l'alimentation si on veut maximiser la protection contre le cancer (Hill, 2001 ; Béliveau, 2006).

III.1.1. La consommation de fruits et légumes

L'un des principaux consensus actuels sur la relation entre alimentation et cancers est l'effet protecteur des fruits et des légumes sur la plupart des cancers. Ceci est le cas en particulier pour ceux des voies aérodigestives supérieures (œsophage, cavité buccale, larynx, pharynx), de l'estomac, du poumon et du colorectum. Pour la plupart des sites de cancers, les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles ont un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevées que les sujets ayant les niveaux d'apport les plus élevés. Il a été estimé que la proportion des cancers qui pourraient être évités par une consommation adéquate de fruits et légumes (au moins 400g par jour) s'élève à au moins 20%. L'effet protecteur des fruits et légumes est de plus ou moins grande importance selon les différentes localisations de cancer ; un rôle plus spécifique de certains fruits ou légumes a parfois été observé.

Pour les cancers du pancréas ou hormono-dépendants (sein, ovaire, endomètre, prostate), la convergence des études publiées est insuffisante pour conclure à un effet protecteur de façon certaine. Les légumes verts et jaunes auraient un effet protecteur modéré sur le risque de cancer du sein, supérieur à celui des fruits. Divers travaux suggèrent un rôle protecteur possible de certains fruits et des légumes (surtout tomates, goyaves, pastèque, pamplemousse rose) sur le cancer de la prostate.

La protection par fruits et légumes est due à la présence des molécules, appelées « composés phytochimiques » qui sont présentes en très grande quantité dans plusieurs aliments et boissons consommés par l'homme. Une alimentation quotidienne contenant un mélange de fruits, de légumes et des boissons tels que le thé vert et le vin rouge, contiennent environ 1 à 2g de ces composés phytochimiques par jour, ce qui correspond à l'ingestion d'environ 5,000 à 10,000 composés différents. Ces molécules font partir de familles chimiques bien définies, comme les polyphénols (flavonoïdes, isoflavones, catéchines), les composés sulfurés (isothiocyanates, diallyl sulphides) et les terpènes (caroténoïdes, monoterpènes).

A plusieurs égards, les aliments contenant de grandes quantités de ces molécules possèdent des propriétés thérapeutiques analogues à celles de médicaments d'origine

synthétique et il a été proposé de les désigner par le terme **aliments** pour représenter ces propriétés. De plus, alors que les médicaments synthétiques en utilisation chronique présentent une certaine toxicité pour l'organisme, limitant du même coup leur utilisation à des fins de prévention, les molécules anticancéreuses présentes de façon naturelle dans les aliments, ont été sélectionnées par l'évolution comme étant bénéfiques pour la santé et sont donc dépourvues d'effets secondaires néfastes. Il est donc possible d'utiliser quotidiennement ces molécules pour contrer le développement du cancer. Tandis que le groupe des fruits et des légumes n'est pas une source énergétique importante de l'alimentation, il constitue l'un des principales sources en fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs. (Van Duyn et Pivonka, 2000 ; Van't Veer et al., 2000 ; Terry et al., 2001 ; Béliveau, 2006).

III.1.2. Les anti-oxydants

Les anti-oxydants sont naturellement produits dans presque toutes les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus des animaux, les anti-oxydants réagissent directement avec les agents selon leurs concentrations (Carr et al., 2000). Il piègent les radicaux libres qui sont présents par exemple dans la fumée ou produits au niveau des cellules à partir de réactions d'oxydation, peuvent avoir des effets néfastes pour la santé. Ils peuvent altérer des structures cellulaires essentielles comme l'ADN, les protéines et les lipides, et entraîner des mutations ou la mort de la cellule. Ces atteintes radicalaires peuvent être à l'origine ou impliquées dans le développement du cancer. Des apports insuffisants en anti-oxydants seraient susceptibles de réduire les capacités de défense de l'organisme contre les radicaux libres. Ces déficits, jouant potentiellement un rôle dans le développement de certains cancers. Les principaux anti-oxydants apportés par l'alimentation sont des vitamines (E, C et des caroténoïdes), des minéraux (Zinc, Sélénium) et des microconstituants végétaux (Polyphénols) (Khuri et Lipplan, 2000 ; Herberg et al., 2003).

a. Les vitamines et minéraux

➤ La vitamine C

La vitamine C ou l'acide ascorbique, est un nutriment essentiel ce qui signifie qu'il n'est pas synthétisé par l'organisme. Les régimes riches en vitamines C seraient une bonne protection contre certains cancers. Il a été observé des corrélations entre une consommation insuffisante de vitamine C et des cancers du côlon de l'utérus, du sein, du côlon, de l'estomac et du larynx....Plusieurs raisons ont été invoquées ; stimulation générale du système immunitaire par l'acide ascorbique, effet inhibiteur antioxydant. Au laboratoire, l'addition de vitamine C à des aliments bloque la formation de nitrosamines (cancérogènes) dans des produits tels que le bacon ou le poisson traités aux nitrates. Cette vitamine semble bloquer également la formation de nitrosamines dans l'estomac, en présence de nitrites et d'amines secondaires (Thoulon, 1995 ; Carr et al., 2000).

➤ La vitamine E

La vitamine E est le nom commun utilisé pour toutes les molécules possédant des activités biologiques identiques à celle de la famille des tocophérols. La forme naturelle de la vitamine E inclut 4 tocophérols isomères : α , β , γ , δ avec une activité antioxydante

vitale. La supplémentation en vitamine E semble avoir donné des résultats divergents pour les cancers du poumon et des voies aéro-digestives supérieures, alors qu'une protection a été trouvée contre le cancer de la prostate (**Heinonen et al., 1998 ; Khalil, 2002**).

Deux études prospectives basées sur le taux sériques de vitamine E montrent que les tumeurs prostatiques agressives (c'est-à-dire à évolution rapide) sont associées chez les fumeurs à de faibles taux de vitamine E (**Eichholzer et al., 1996 ; Gann et al., 1999**). Dans une autre étude d'intervention, il existait une réduction du risque de cancer du côlon dans le groupe prenant de la vitamine E. La vitamine E peut agir en inhibant la synthèse des nitrosamines ou l'activation des cancérogènes, on a évoqué également un effet membranaire, ou de stimulation des réponses immunitaires. La vitamine E a une action anti-promotrice démontrée et s'oppose à l'oxydation des lipides (**Hoerniet et Tubiana, 1989**).

➤ **Les caroténoïdes**

Ce sont des composés pigmentés présentes dans les fruits et les légumes. L'un des caroténoïdes, la β -carotène, est un précurseur de la vitamine A ayant un effet antioxydant. Les caroténoïdes comme la vitamine E, sont liposolubles et donc s'accumulent dans les tissus. (**Mezzetti et al., 1998 ; Giovannucci, 1998**).

Les études d'observations publiées suggèrent un effet protecteur du statut en caroténoïdes, qu'il soit évalué par les apports alimentaires ou par leur concentration plasmatique sur le risque du cancer. Notamment de nombreuses études ont montré que des apports alimentaires élevés en β -carotène étaient associé à une réduction du risque du cancer de 10 à 70% selon les localisations. Une étude a montré par ailleurs que la forte consommation de lycopène (caroténoïde présent dans les tomates, goyaves, pastèques et pamplemousses roses) pouvait réduire l'incidence du cancer de l'œsophage, du poumon et de l'estomac, les cancers du larynx et du col de l'utérus, de la prostate, cancers oro-pharyngés et du pancréas. Les caroténoïdes semblent agir en stimulant la différenciation cellulaire et en augmentant l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules néoplasiques (**Van Poppel et al., 1995 ; Hennekens et al., 1996 ; Evans et al., 1999**).

➤ **Les folates**

Les substances qui ont les propriétés de l'acide folique (appelé aussi vitamine B9) sont regroupées sous le nom générique de « folates ». Elles se trouvent en grande quantité dans les végétaux verts (en particulier les épinards et la salade), le foie, les céréales, les agrumes, les fromages à pâte persillée et les légumes secs. Il existe également une synthèse endogène au niveau de la flore intestinale. Des études ont évalué la relation entre le risque de cancer colorectal et les folates. Toutes ces études ont observé qu'un niveau élevé d'apports en folates était associé à une diminution du risque de cancer colorectal. De plus, la consommation d'alcool en annulait les bénéfices. Des études ont montré une relation inverse entre le statut en folates et le risque du cancer du sein, notamment en post-ménopausée et surtout chez les femmes consommant de l'alcool. Le risque de cancer du col de l'utérus était lié aux taux plasmatiques en folates, mais ces associations n'étaient pas statistiquement significatives. A l'heure actuelle, il n'y a pas en d'autres études épidémiologiques pour confirmer cette observation.

Les folates interviennent dans le métabolisme de l'homocystéine (un métabolite de la méthionine, présent dans les protéines animales), un indicateur de risque de cancer. La consommation de folates diminue directement le taux plasmatique d'homocystéine. De plus, les folates inter polymorphisme de la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) joue un rôle important dans le métabolisme de l'homocystéine, car cette enzyme est indispensable pour la retransformation de l'homocystéine en méthionine.

L'activité de l'enzyme mutée est diminuée par rapport à l'enzyme normale. Il existe deux allèles C et T : les sujets ayant le génotype TT (enzyme mutée) ont des taux plasmatiques d'acide folique plus bas et des taux d'homocystéine plus élevés, surtout quand leurs apports alimentaires en folates sont bas. Viennent dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, composants structurels de l'ADN et de l'ARN, et participent de façon générale à la fois à la synthèse et à la réparation de l'ADN, ainsi qu'à la régulation de l'expression génétique. Les folates pourraient donc par ces voies jouer un rôle dans le développement du cancer (**Kim Yi, 1999 ; Giovannucci et al., 1998 ; Rohan et al., 2000 ; Peinz-Langenohl et al., 2007**).

➤ Le sélénium

C'est un oligoélément distribué à des concentrations relativement faible dans la chaîne alimentaire humaine. C'est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cette détoxification serait responsable des effets anticancéreux. Le sélénium diminue le nombre de mitose des cellules cancéreuses (**Kajima et Kagi, 1978 ; Cano-Gauci et Sar Kar, 1996 ; Maret et al., 1997 ; Palmiter, 1998 ; Evans et al., 1999**). Un certains nombre de preuves scientifiques suggèrent qu'une alimentation contenant des produits riches en sélénium (viandes dont notamment les volailles et les abats, poissons marins, champignons et céréales poussant sur des sols riches en sélénium) protégerait du cancer du poumon, de la prostate, du sein, colorectal ou encore de l'estomac (**Raich et al., 2001 ; Klein, 2004**).

b. Les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont le principal composant structurel des membranes cellulaires végétales. Elles ont comme caractéristique, chez l'Homme, de n'être ni digérées, ni absorbées par le tractus digestif supérieur. Elles sont souvent fermentées dans le côlon. Elles regroupent une grande variété de composants (cellulose, hémicelluloses, pectines, lignine, gommes,..) qui, selon les définitions utilisées, incluent également les « amidons résistants » qui échappent à l'action des enzymes intestinales. Les principales sources alimentaires des fibres sont les céréales, les fruits, les légumes et les légumineuses (**How et al., 1992 ; Maclennan, 1995**).

De nombreuses études ont soutenu l'idée d'un effet protecteur des fibres alimentaires sur les cancers du côlon, du rectum et du pancréas, mais de façon variable dans les études récentes néanmoins. De façon encore moins certaine, la consommation élevée de fibres dans des régimes qui en sont riches diminuerait le risque de cancer du sein. Les études qui ont tenu compte de l'origine des fibres, ont montré un effet protecteur plus souvent associé aux fibres de légumes qu'à celles des céréales. L'évaluation d'un effet direct des fibres est rendue délicate car l'apport en fibres est

proportionnel à celui d'autres composés cancéro-protecteurs apportés par les fruits et légumes (Alberts et al., 2000 ; Schatzkin et al., 2000).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet protecteur des fibres alimentaires. Pour le cancer colorectal, l'augmentation du volume fécal, l'accélération du transit intestinal et la dilution des composés cancérigènes contribueraient à la diminution du temps de contact entre les substances mutagènes et l'épithélium intestinal. La capacité des fibres de lier des substances mutagène comme les acides biliaires secondaires diminuerait leur effet nocif sur la muqueuse. La fermentation de certaines fibres par la flore colique produit des acides gras à courte chaîne qui auraient des effets protecteurs directs, par contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, et des effets indirects, par abaissement du pH intestinal et stimulation de la motricité (Sengputa et al., 2001 ; Bingham et al., 2003). Les fibres agiraient sur le métabolisme des œstrogènes suivant le mécanisme suivant : l'excrétion d'œstrogènes augmente avec le volume fécal et, corollairement, les taux d'œstrogènes plasmatiques étaient diminués. Les fibres qui augmentent le volume fécal, adsorbent les œstrogènes dont ils ont connaît l'effet promoteur sur les cellules cancéreuses du sein. Il a été observé que le taux d'œstrogènes fécal augmentait avec l'accélération du transit intestinal (Lewis et al., 1997).

c. Les polyphénols

Les polyphénols sont des molécules synthétisées par les végétaux pour se défendre des agressions environnementales. Ils se trouvent dans toutes les parties des plantes. Les polyphénols regroupent une multitude de composés et représentent l'un des groupes les plus important distribués dans les végétaux. Il en existe une centaine de types différents dans les aliments, répartis en quatre classes : les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes et les stilbènes. La teneur en polyphénols varie largement entre les différents aliments, ainsi qu'entre les différents cultivars d'une même plante. Les principales sources de polyphénols sont les fruits (jus de fruits inclus) et légumes, les huiles et les plantes aromatiques ainsi que les boissons comme le thé, le café, la bière et le vin (Bravo, 1998 ; Socyuska-Kordala et al., 2001).

Certaines études ont trouvé un effet bénéfique de la consommation de polyphénols sur le cancer du poumon, de l'estomac et du tractus aéro-digestif supérieur avec des réductions estimées de 30 à 70%. Un effet protecteur de la consommation de thé (riche en flavanols, catéchines et théaflavines) sur le risque du cancer de l'estomac a été mis en évidence. Globalement, des effets bénéfiques ont été plus souvent montrés pour le thé vert que pour le thé noir (Yang et Landau, 2000 ; Dufresne et Farworth, 2001).

Les polyphénols ont une activité anti-oxydante élevée, qui est plus importante par exemple que celle de la vitamine E et pourraient ainsi jouer un rôle dans la prévention du cancer. Les polyphénols présentent d'autres activités anticancérogènes comme la capacité d'inhiber les processus de nitrosation, la modulation du système de détoxification des xénobiotiques, le piégeage des formes actives des cancérigènes, et l'inhibition de la promotion tumorale et de la prolifération cellulaire (Scalbert et Williamson, 2000 ; Yang et al., 2001).

d. Les phyto-œstrogènes

Deux types de polyphénols ont des caractéristiques communes qui les distinguent des autres polyphénols : les isoflavones et les lignanes. Ils sont connus sous le nom de «phyto-oestrogènes ». Les légumineuses, surtout le soja (isoflavones), les céréales, les fruits, les légumes et des graines comme celles de lin ou de sésame (lignanes) en sont les sources alimentaires principales. La structure des phyto-oestrogènes ressemble à celle des oestrogènes. Ils peuvent modifier la synthèse endogène d'hormones suite à leur interaction avec des facteurs de transcription des gènes cibles des oestrogènes, ainsi qu'avec la production et la fonction des récepteurs hormonaux. Les hormones oestrogéniques sont en effet impliquées dans le développement des cancers hormono-dépendants, pour lesquels les effets agonistes ou antagonistes des phyto-oestrogènes pourraient jouer un rôle protecteur (**Bingham, 1998**).

Les études épidémiologiques ont suggéré que les isoflavones avaient un effet protecteur vis-à-vis des cancers du sein et de la prostate. Ainsi les études animales et in vitro suggèrent un effet protecteur des phyto-oestrogènes sur le cancer colorectal. Les effets protecteurs possibles des phyto-oestrogènes pourraient passer par leurs effets anti-oestrogéniques. En effet, ils se lient aux récepteurs à oestrogènes en inhibant ainsi leurs effets. Les études expérimentales in vitro et in vivo ont montré qu'ils ont également des effets antioxydants, anti-prolifératifs, anti-angiogènes, immunomodulateurs, et antimétastatiques. Cependant, ces actions sont doses dépendantes, les doses efficaces au cours des expériences in vivo étant extra physiologiques. La pertinence des mécanismes cancéro-protecteurs à des doses nutritionnelles reste à démontrer. La biodisponibilité des phyto-oestrogènes, les effets synergiques/antagonistes éventuels de leurs métabolites et d'autres substances alimentaires, ainsi que l'imprégnation hormonale de l'organisme et l'effet des variations interindividuelles sont encore méconnus. Dans les modèles animaux, les dérivés du soja réduisent la taille des tumeurs mammaires chimioinduites de manière significative, avec une relation du type dose-réponse. L'effet protecteur des phyto-oestrogènes contre le cancer du sein serait dû à la stimulation de la synthèse hépatique de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), ce qui entraînerait la diminution du taux d'oestradiol circulant. Par ailleurs, les régimes riches en farine de soja ou en lignanes entraînent en général une inhibition de la formation de lésions précancéreuses chimioinduites, alors que la consommation d'isoflavones purifiées ne serait pas toujours protectrice (**Messina et al., 1994 ; Adlercreutz et Mazur, 1997 ; Setchell et Cassidy, 1999**).

III.1.3. Les poissons

La consommation d'huiles issues de poissons, contenant les acides gras de la série 4-3, DHA (Acide Docosa-Héxaénoïque) pourrait induire une diminution du risque de mortalité par cancer. En effet, ces acides gras se retrouvent surtout dans les poissons des mers froides et peuvent jouer un rôle protecteur en diminuant le risque de cancer du sein, du côlon et de la prostate. Ainsi les poissons bleus de la méditerranée (sardines, maquereaux, thon) pourraient présenter suffisamment d'acides gras n-3 pour jouer un rôle dans la prévention du cancer. Il a été montré chez l'animal que ces acides gras inhibaient la croissance tumorale dans des modèles animaux de tumeurs mammaires et coliques. Il s'agirait d'une compétition de substrat qui résulterait en une diminution de la synthèse d'acide arachidonique, donc de prostaglandines impliquées dans les processus de

progression tumorale et de métastases, ou d'un effet toxique sur la prolifération des cellules tumorales (Bougnoux et al., 1996 ; Favero et al., 1998).

III.1.4. Certains composants du lait et la prévention du cancer

Le lait et les produits laitiers jouent un rôle très important dans la prévention du cancer car ils sont la source principale de plusieurs éléments comme le calcium, l'acide butyrique...etc.

a. Calcium

On a émis l'hypothèse d'un rôle potentiellement protecteur du calcium sur le cancer colorectal. Cette hypothèse laisse penser que le calcium aurait un effet protecteur sur le cancer colique en formant avec les acides biliaires et les acides gras des savons insolubles, neutralisant ainsi leurs effets stimulants sur la prolifération de la muqueuse intestinale. Le calcium diminuerait ainsi l'activité cytolytique de l'eau fécale (Rafter et al., 1987 ; Govers et Vander Meet, 1993 ; Lupton et al., 1994), évoque également une action intracellulaire du calcium qui inhiberait la prolifération des cellules épithéliales coliques en induisant leur différenciation. De nouvelles hypothèses attribueraient un rôle indirect du calcium dans le développement du cancer de la prostate, en diminuant la biodisponibilité plasmatique de la forme active de la vitamine D (Sitrin et al., 1991 ; Miller, 1998).

b. L'acide butyrique

L'acide butyrique est un acide gras à chaîne courte en quatre carbones. Une série d'études expérimentales récentes suggère que le butyrate aurait différentes propriétés anticarcinogènes. Il a été montré, sur des modèles *in vitro*, que le butyrate inhibait la croissance cellulaire et induisait la différenciation d'un large spectre de souches cellulaires tumorales. De plus, il bloquerait les récepteurs aux œstrogènes de cellules du cancer du sein et activerait des enzymes intervenant dans la réparation de l'ADN, supprimerait l'expression de différents proto-oncogènes et stimulerait l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Il a été également montré que le butyrate aurait un rôle sur l'apoptose et inhiberait les tumeurs invasives et les métastases (Mc Bain et al., 1997 ; Parodi, 1999).

c. L'acide linoléique conjugué

Des observations récentes suggèrent un rôle protecteur de l'acide linoléique conjugué (ALC). Bien qu'une série d'études expérimentales ait mis en évidence le rôle potentiellement stimulateur de l'acide linoléique sur la cancérogenèse, l'ALC aurait une action inverse en inhibant le développement d'une variété de tumeurs, en particulier mammaires. L'ALC inhibait la prolifération de cellules tumorales du colorectum, du sein et de la peau. Ces observations ont été confirmées en expérimentation animale, par une réduction notable de l'incidence des lésions précancéreuses du côlon. Il a été cependant émis l'hypothèse que l'ALC pourrait avoir un effet protecteur sur le cancer en modifiant la fluidité des membranes cellulaires, en diminuant la synthèse des prostaglandines et / ou en stimulant la réponse immunitaire (Liew et al., 1995 ; Belury, 1995 ; Parodi, 1997).

III.2. Le traitement

Différentes formes de traitement peuvent détruire les cellules cancéreuses. Habituellement, leur but est d'obtenir une rémission de la maladie, c'est-à-dire une régression de la tumeur cancéreuse et, si possible, sa disparition clinique. Dans certains cas, il en résulte une guérison du cancer (**Bouchard, 1996**).

III.2.1. La chirurgie

La chirurgie est la modalité thérapeutique la plus ancienne et la mieux connue du traitement des tumeurs solides. La chirurgie oncologique est vaste, puisqu'elle concerne le cancer à toutes les étapes de son développement dans des localisations très variées (**Yaker, 1985**). Son but est d'enlever la totalité de la tumeur ainsi que ses prolongements éventuels dans les tissus voisins. En effet, les cellules cancéreuses se déplacent, elles ne respectent pas les frontières, elles peuvent donc infiltrer les tissus environnants à plusieurs millimètres au-delà des limites apparentes de la tumeur. Il faut donc, lors de l'acte chirurgical, se donner une marge de sécurité de 1 à 2cm, chaque fois que cela est possible sans léser un organe vital (**Tubiana, 1988**).

La chirurgie peut également être indiquée devant des tumeurs très avancées afin de réduire le volume tumoral pour faciliter l'efficacité de la chimiothérapie, comme dans les cancers de l'ovaire ayant diffusé à l'ensemble de cavité abdominale. Enfin, la chirurgie peut être proposée pour réséquer une métastase, lorsque le nombre de métastases est peu important et que la maladie est bien contrôlée par le traitement général. C'est le cas de la chirurgie des métastases hépatiques des cancers du côlon, qui peut, malgré l'existence d'une métastase, entraîner des survies très prolongées (**Dunod, 2002**).

III.2.2. La radiothérapie

La radiothérapie occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique contre le cancer. Cette thérapie utilise soit des rayons à haute énergie (rayon x ou électrons émis par accélérateurs linéaires à particules), soit des rayonnements gamma délivrés par des sources radioactives, l'action de ces rayons s'exerce à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules saines voisines, en altérant l'ADN et l'ARN. Les doses utilisées, exprimées en Gray (Gy) doivent être suffisantes pour détruire la tumeur sans altérer les tissus sains environnants. Pour chaque type de tumeur, il a été identifié une dose tumoricide et tolérable car la sensibilité aux radiations x varie selon les tissus et les différents types cellulaires. Elle peut être utilisée seule ou associée avec la chirurgie ou la chimiothérapie. Ses indications dépendent essentiellement de l'extension du volume de la tumeur et de sa situation topographique. Si la tumeur est volumineuse, la radiothérapie va réduire son volume et faciliter ainsi l'exérèse chirurgicale. Dans le cas de métastases, elle possède un rôle réducteur ou bien préventif (**Magnol et al., 1983 ; Larra, 1984 ; Whittington, 1991**).

Au stade palliatif, la radiothérapie seule n'a pas été évaluée et n'est plus employée. De plus, les modalités modernes d'irradiation et les études dosimétriques par ordinateurs couplées aux images de scanner n'éliminent pas complètement tout effet secondaire de l'irradiation au niveau des tissus sains (**Spitz, 1997**).

III.2.3. L'hormonothérapie

Les hormones jouent dans l'organisme un rôle essentiel, en stimulant ou, au contraire, en ralentissant la prolifération des tissus sur lesquels elles agissent. Certains cancers prolifèrent sous l'action d'hormones, qui agissent comme facteur de croissance. Ces tumeurs sont dites hormonodépendantes. Les deux principaux cancers hormonodépendants sont le cancer du sein et le cancer de la prostate. L'hormonodépendance provient de la présence à la surface de certaines cellules tumorales de récepteurs. Lorsqu'une hormone se lie au récepteur hormonal, des signaux de proliférations sont émis vers le noyau, soit directement soit indirectement. L'hormonothérapie a donc pour but de supprimer ces messages de prolifération selon trois mécanismes possibles :

- Par suppression des sécrétions hormonales par les glandes endocrines : soit directement par castration ovarienne (sécrétion d'œstrogènes) ou testiculaire (sécrétion d'androgènes) soit indirectement par stimulation hypophysaire.
- Par blocage de la stimulation hormonale au niveau cellulaire en administrant des antihormones (antiandrogènes, antiœstrogènes) qui vont se fixer sur les récepteurs des hormones naturelles sans transmettre le message de prolifération tumorale.
- Par inhibition enzymatique : les antiaromatases utilisés dans le cancer du sein bloquent la conversion d'androgènes, produits par la glande surrénale, en œstrogènes. Ou par l'administration d'hormones naturelles : l'œstrogène bloquant la sécrétion gonadotrope hypophysaire donc la sécrétion d'androgènes (indiqué dans le cancer de la prostate), progestatifs ayant un effet antiœstrogène (indiqué dans le cancer du sein) (**Tubiana, 1988 ; Lledo et Artru, 2003**).

III.2.4. L'immunothérapie

L'immunothérapie est une méthode de traitement destinée à modifier les moyens de défense naturels de l'organisme, soit par injection de sérum ou d'immunoglobulines qui apportent les anticorps spécifiques (immunothérapie passive), soit par la vaccinothérapie qui suscite la production de ces anticorps (immunothérapie active). L'objectif des traitements est de détruire les cellules tumorales par l'induction d'une réponse immunitaire spécifique. Dans le traitement contre le cancer, elle a pour but de venir en aide à l'organisme ou plus exactement au système immunitaire pour non seulement combattre la maladie mais aussi pour protéger le corps contre certains effets secondaires provoqués par les traitements (**Rosenberg, 1991 ; Tan et al., 1996 ; Rabitti, 2000**).

III.2.5. La chimiothérapie

La chimiothérapie ; traitement avec des substances chimiques toxiques, devient alors le traitement approprié. Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie, la chimiothérapie constitue un traitement systémique, c'est-à-dire qu'elle peut atteindre toutes les parties du corps et détruire les cellules cancéreuses, même microscopiques, mais aussi saines comme les cellules immunitaires partout où elles se trouvent. De plus, elle peut exercer une action à long terme pour contenir ou enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales, ils sont le plus souvent utilisés pour traiter les métastases ou des cancers non localisés. La chimiothérapie fait appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent les cellules déjà présentes dans l'organisme. Elle tente ainsi d'inhiber la

croissance de la maladie et d'obtenir une régression de la tumeur cancéreuse qui peut se traduire par une rémission partielle de quelques mois à plusieurs années.

Il ne faut jamais mettre en place une chimiothérapie sans connaître la nature histologique de la tumeur. La connaissance de la nature tumorale permet d'éliminer tous les processus de nature autre que tumorale (inflammatoire ou parasitaire par exemple) qui ne sont en aucun cas des indications de la chimiothérapie. Ainsi, deux notions doivent être soulignées dès le traitement par chimiothérapie son absence de spécificité, puis que les produits utilisés sont toxiques pour les cellules normales comme pour les cellules malignes et son efficacité, le problème est de passer de l'efficacité biologique à l'efficacité clinique (Amiel et Rouëssé, 1984 ; Bouchard, 1996 ; Spitz, 1997 ; Vasson et Jardel, 2005).

III.2.6. La thérapie génique

Le cancer représente la maladie la plus concernée par les essais cliniques en thérapie génique. Cette dominance de la cancérologie s'explique par le fait que, dans ce domaine, les besoins sont immenses et les patients pouvant participer aux essais cliniques sont nombreux. Une grande variété d'approches est actuellement en cours de développement du fait de la grande diversité des gène-médicaments utilisés. La Thérapie Génique suppose nécessairement plusieurs éléments :

- Un gène « médicament », qui peut avoir diverses fonctions :
 - une fonction de stimulation du système immunitaire directement contre la tumeur ; ceci est l'immunothérapie.
 - une fonction de restauration de l'expression du produit des gènes perdus au cours de la cancérogenèse tels que des anti-oncogènes ou la forme sauvage des gènes suppresseurs de tumeurs.
 - une fonction « suicide », par des gènes qui codent pour des enzymes permettant la transformation d'une prodrogue en une drogue cytotoxique.
- Un vecteur, pour transporter ce gène, qui peut être un virus modifié ou de nature chimique ; polymère ou lipide.
- Une cellule cible où le gène va s'exprimer.

En thérapie génique, les trois impératifs distincts à prendre en considération, sont : une délivrance du gène dans la tumeur, une régulation de l'expression de ce gène et une efficacité thérapeutique (Clary et Lyerly, 1998).

III.2.7. L'induction de l'apoptose

La mort cellulaire programmée correspond à un ensemble de phénomènes aboutissant à la mort cellulaire par mise en œuvre de système endogène qui est un moyen de protection contre la transformation cellulaire maligne. L'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses constitue une stratégie thérapeutique parfaitement logique. Celle-ci est, cependant, rendue de mise en œuvre difficile par la nécessité d'induire une destruction sélective des cellules cancéreuses, c'est-à-dire d'épargner les nombreuses cellules normales qui sont elles aussi sensible à l'apoptose. Puisque les cellules cancéreuses possèdent très fréquemment une hyperactivité des protéines à fonction anti-apoptotique, l'inhibition de celles-ci, apparaît prometteuse. L'activation de plusieurs oncogènes, par exemple Myc, aboutit également à l'apoptose (Kersey, 1973 ; Wang et al., 2000).

III.2.8. Les substances d'origine naturelles

De nombreux médicaments doivent leur existence à la biodiversité du milieu naturel : les plantes, les organismes marins et les microorganismes constituent une source importante de substances actives ayant un rôle essentiel en médecine (**Newman, 2000**). Dans le domaine des anticancéreux ; environ 40% des cytotoxiques utilisés en chimiothérapie sont d'origine naturelle. Parmi les médicaments anticancéreux provenant des milieux végétaux on peut citer :

- **Podophyllotoxine**, isolée à partir d'une plante (*Podophyllum Peltatum*) trop toxique pour être utilisée en chimiothérapie, la podophyllotoxine a donné naissance, après quelques modifications structurales, à deux composés anti-tumoraux inhibiteurs de la topo isomérase II (**Guéritte, 2003**).
- **Les taxoïds**, inhibiteurs du désassemblage des microtubules (**Guénard, 2003**).
- **Les « vinca-alcaloïdes »**, inhibiteurs de l'assemblage de la tubuline : la vinblastine et la vincristine et la vincristine isolées de la pervenche. Les cellules normales ou cancéreuses exposées à un vinca alcaloïde présentent les changements caractéristiques de l'apoptose (**Smets, 1994 ; Bruce, 1996 ; Gué ritte, 2003**).

DISCUSSION

La maladie cancéreuse se dispute avec les maladies cardiovasculaires, sur la première place dans la liste des cancers de décès de la population vivante. On associe depuis longtemps cancer et type d'alimentation. Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont étudié le rôle des nutriments dans le développement de cancer et, plus récemment, les substances susceptibles de retarder voire d'empêcher l'apparition de certains d'entre eux.

Les traitements anticancéreux actuels visent essentiellement à bloquer la multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses, la radiothérapie et la chimiothérapie consistent en effet à détruire les cellules qui se divisent activement. Le problème de ces traitements est qu'ils ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses et que dans notre organisme dans les conditions normales, un certain nombre de cellules se divisent parfois à un rythme important, ces traitements vont s'attaquer non seulement aux cellules cancéreuses mais également aux cellules normales par exemple, les cellules de la moelle sanguine (moelle hématopoïétique), les cellules du tube digestif, les cellules de la peau, une tumeur peut développer différents mécanismes de résistance. C'est pourquoi plusieurs hypothèses alimentaires et nutritionnelles faisant aujourd'hui l'objet de débat scientifiques pour la prévention des cancers. Des hypothèses fortes conduisant à des recommandations alimentaires et nutritionnelles générales sont :

➤ Près de 100 enquêtes cas-témoins et de cohorte ont examiné la relation entre consommation de viande et risque de cancer colorectal. La moitié des études a mis en évidence un risque relatif de cancer colorectal supérieur à 1,5 (soit un risque augmenté de 50%) chez les consommateurs importants de viande par rapport aux faibles consommateurs. Dans une trentaine d'études, ce risque relatif était compris entre 0,75 et 1,5, et statistiquement non significatif. Une méta-analyse, réalisée récemment par le Centre international de recherche sur le cancer, a permis d'estimer un risque relatif significatif de cancer colorectal de 1,24 pour une augmentation de la consommation de 120g par jour de viande rouge. Ce risque relatif était de 1,12 pour l'ensemble des viandes et de 1,36 pour les charcuteries.

- Des études prospectives menées au Japon et aux Etats-Unis sur la mortalité par cancer du pancréas ont montré que celle-ci était associée à la consommation quotidienne d'une grande quantité de viandes. Les consommateurs réguliers de différentes viandes avaient, par rapport à ceux qui n'en consommaient pas, un risque relatif compris entre 2,3 et 3. Cependant, les facteurs responsables du processus de cancérogenèse pourraient tenir plus aux modalités de cuisson qu'à la consommation de viande elle-même.

- Quelques études ont montré un risque du cancer de la prostate significativement augmenté avec la consommation de viandes. Mais cette association n'a pas été observée dans les études conduites sur des populations consommant peu de viandes, ce qui conduit à penser que cette association serait finalement due au niveau des apports en graisses saturées. En revanche, les volailles et les poissons ne semblent pas augmenter le risque. Il n'a jamais été publié d'étude montrant une augmentation du risque des cancers colorectaux associée à une consommation élevée de poisson. Trois études de cohorte et huit études cas-témoins n'ont trouvé aucune association entre le risque de cancer

colorectal et la consommation de poisson. Trois études cas témoins ont même trouvé une diminution de risque associée à une consommation élevée de poisson. Peu d'études ont recherché l'association entre la consommation de poisson et le cancer du sein, mais les résultats obtenus jusqu'à présent ne montrent pas d'effet ou un effet faiblement protecteur. Des hypothèses quant à la réduction du risque de cancer ovarien en relation avec la consommation de poisson a été évoquées mais aucune association épidémiologique n'a été démontrée (**Boutron-Ruault, 1999 ; Mucci et al., 2001 ; Norat et al., 2002**).

➤ Suivant le type de graisse, les risques pour la santé ne sont pas les mêmes. Ainsi, les acides gras monoinsaturés semblent associés à une diminution du risque de cancer. C'est d'ailleurs ce qui a fait la réputation de l'huile d'olive ! Mais il semble qu'il faille impérativement consommer ces graisses dans le cadre d'un régime alimentaire de type méditerranéen. Sinon, les bénéfices s'inversent : l'ajout d'huile sur des menus déséquilibrés augmente le risques ! En ce qui concerne les bénéfices des acides gras polyinsaturés, les études sont encore controversées. Néanmoins, ils semblent efficaces pour lutter contre le cancer de la prostate. Un type particulier d'acides gras polyinsaturés, les Oméga 3, semblent également impliqués dans la protection contre le cancer du sein et, dans une moindre mesure, contre le cancer colorectal (**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2003 ; Communiqué du World Cancer Research Fund, 2004**).

➤ Concernant la consommation d'alcool, de nombreuses études épidémiologiques, cas témoins ou de cohorte, ont montré que l'alcool est un puissant facteur de risque indépendant des cancers de la bouche, du pharynx, de l'oesophage et du larynx. L'association de la consommation d'alcool avec les cancers de la partie supraglottique est importante. A partir des études cas témoins et/ou de cohorte, des relations dose-effet ont été évaluées pour mesurer l'impact de la consommation d'alcool sur le risque de ces cancers. Le risque de développer un cancer de l'oesophage serait, chez les personnes qui consomment plus de 160g d'alcool (soit environ 1,5l de vin) par jour, 20 fois plus élevé que chez les personnes qui en consomment 10g (un verre de vin par jour) ou moins. Enfin, les personnes consommant au moins 120g d'alcool par jour ont un risque de cancer du larynx multiplié par 5 par rapport aux abstinentes. Ces associations semblent exister pour des niveaux plus faibles d'apports en alcool, suggérant une relation dose-effet.

- Le risque de développer un cancer colorectal chez les consommateurs d'alcool buvant plus de 70g d'alcool/jour (soit plus de 6 verres de vin/jour ou 1,5l de bière/jour) est multiplié par 1,5 à 3 par rapport aux non buveurs.

- Deux méta-analyses (portant respectivement sur 38 études cas témoins et de cohorte, et sur 6 études cas témoins) permettent d'estimer un risque de cancer du sein multiplié par 1,45 chez les consommatrices de plus de 3 verres de vin par jour (soit l'équivalent de 30g d'alcool/jour ou plus) par rapport à celui chez les abstinentes. Une relation dose-effet significative a été mise en évidence. Le niveau de risque augmenterait de 10% par dose de 10g d'éthanol supplémentaire consommé par jour (**Ames et Gold, 1998 ; Mason et Kim, 1999 ; Scheppach et al., 1999 ; Shikany, 2000**).

➤ Les essais d'intervention visant à tester, sur de larges populations, les bénéfices d'une supplémentation en vitamines ou en minéraux anti-oxydants (par rapport à un placebo) ont donné des résultats apparemment contradictoires.

- Une étude réalisée en Chine sur une population déficiente en micronutriments a montré, après 8 ans de supplémentation, un effet bénéfique de l'association à doses nutritionnelles de bêta-carotène, vitamine E et sélénium sur la mortalité totale, la mortalité due aux cancers tous sites confondus, et la mortalité par cancer de l'estomac.

- Deux études d'intervention réalisées en Finlande et aux USA, sur des populations de grands fumeurs ou exposés à un risque professionnel n'ont pas démontré d'effet protecteur de la supplémentation en bêta-carotène à forte dose (20 ou 30 mg/jour), seul ou associé à la vitamine E ou à la vitamine A, sur l'incidence des cancers ou la mortalité qui leur est associée. Au contraire, elles ont mis en évidence une incidence de cancer du poumon significativement plus élevée dans le groupe recevant du bêta-carotène (seul ou associé à la vitamine E ou à la vitamine A). Toutefois, dans l'étude finlandaise, l'incidence du cancer de la prostate et la mortalité associée étaient significativement diminuées (de 30 à 40% respectivement) dans le groupe recevant de la vitamine E (50 mg/jour), seule ou associée au bêta-carotène.

- Dernièrement, une étude portant sur un large échantillon de médecins américains (dont un faible pourcentage de fumeurs), n'a montré aucun effet de la supplémentation en bêta-carotène à forte dose (25 mg/jour) sur l'incidence des cancers ou la mortalité associée après 12 ans de suivi.

- En France, l'étude SU.VI.MAX. (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants), a évalué sur 8 ans les effets d'une association synergique et complémentaire de vitamines et minéraux anti-oxydants à doses nutritionnelles (dont 30 mg/jour de vitamine E, 6 mg/jour de bêta-carotène, 120 mg de vitamine C, 10µg de sélénium et 20 mg de zinc). Ces doses accessibles par une alimentation diversifiée et équilibrée (riche en fruits et légumes, produits céréaliers complets...) ont eu un effet protecteur sur le risque de cancer chez les hommes.

- Des études expérimentales animales ont montré que le sélénium, administré à des doses proches de la toxicité, supprimait le développement du cancer pulmonaire et d'autres sites. Peu d'études ont été conduites à ce sujet pour que ces premiers résultats soient traduits en recommandations ; les résultats des études en cours permettront de conclure à un bénéfice éventuel d'une supplémentation en termes de prévention du cancer. Il faut noter que, comme pour les autres minéraux antioxydants, la consommation de sélénium à dose pharmacologique pourrait avoir des effets toxiques, ce qui souligne le risque d'une supplémentation non contrôlée (**Blot et al., 1993 ; Van Poppel et Goldbohm, 1995 ; Hennekens et al., 1996 ; Hercberg et al., 2003**).

➤ Les données épidémiologiques concernent soit des sous-classes individuelles de polyphénols, soit certains aliments riches en polyphénols (notamment le thé). Les effets potentiellement anti-cancérogènes des isoflavones et des lignanes (phyto-estrogènes) ne se posent pas seulement en terme d'effet anti-oxydant mais de régulation hormonale, et sont présentés dans le chapitre suivant.

• Six études cas-témoins ont été réalisées en Espagne, Hawaï et Uruguay afin d'évaluer les effets protecteurs de plusieurs types de polyphénols contre le cancer. Deux études en Espagne n'ont pu démontrer un effet protecteur sur les cancers du poumon et de la vessie. Cependant, les autres études ont trouvé un effet bénéfique de la consommation de polyphénols sur le cancer du poumon, de l'estomac et du tractus aéro-digestif supérieur avec des réductions estimées de 30 à 70%.

• Dans une étude écologique comparant 20 pays, un effet protecteur de la consommation de thé sur le risque du cancer de l'estomac a été mis en évidence. Cet effet a été confirmé dans plusieurs études cas-témoins réalisées au Japon, en Turquie et en Suède, mais d'autres études n'ont pas pu le démontrer. Une étude de cohorte au Japon a montré que les femmes qui consommaient quotidiennement plus de 10 tasses de thé (soit 2litres par jour), présentaient moins de risques de cancers, tous sites confondus. Des effets protecteurs sur le cancer des tractus digestif et urinaire ont été montrés également dans une étude de cohorte aux Etats-Unis. Cependant, une grande étude de cohorte réalisée aux Pays-Bas n'a pu mettre en évidence un effet de la consommation de thé sur les cancers de l'estomac, du poumon, du sein ou colorectal.

• Deux études prospectives finlandaise ont mis en évidence un effet protecteur de la consommation des flavonols et flavones sur l'incidence du cancer du poumon, avec une réduction de 50% après 6 ans de suivi dans une des études, et 25 ans dans la seconde. D'autres études prospectives n'ont mis en évidence aucune réduction du risque de cancers de façon globale.

• Les études expérimentales ont montré les effets protecteurs de divers polyphénols (flavonoïdes, acides phénoliques) sur plusieurs modèles de tumeurs chimioinduites chez le rongeur (foie, poumon, langue, oesophage...). D'autres études de cancérogenèse expérimentale ont montré l'effet promoteur de l'acide cafféique vis-à-vis des tumeurs induites chez le rat, ainsi que son effet inducteur des cancers de l'estomac et du préestomac. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de table de composition des aliments en polyphénols, ce qui rend les travaux épidémiologiques difficiles. La compilation d'une table de composition est actuellement en cours en France ; les années à venir devraient nous fournir plus d'information sur les effets potentiellement bénéfiques des polyphénols (Bravo, 1998 ; Combs et Gray, 1998 ; Scalbert et Williamson, 2000 ; Yang et al., 2001).

➤ Des études épidémiologiques ont été menées pour étudier l'effet d'une consommation accrue en lait et produits laitiers sur le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer de la prostate. Le rôle de la consommation de lait dans l'étiologie du cancer du sein a été suggéré par des études de corrélation entre les niveaux de consommation de lait de différents pays et les taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein. La majorité des études se réfèrent à la consommation récente sans faire de distinction entre les différents types de lait. Certaines des études, ont également évalué la relation entre la consommation totale de produits laitiers et le cancer de la prostate. Deux études laissent penser que les produits laitiers sont associés avec une augmentation de risque du cancer de la prostate grâce à une augmentation de la consommation de margarine, beurre et fromage.

• D'une manière générale, le lait et les produits laitiers contiennent certains composants susceptibles de réduire le risque (calcium, vitamine D, bactéries lactiques.....). Le calcium est un des éléments le plus étudié pour la prévention de l'ostéoporose. Les études épidémiologiques et d'intervention ont montré des actions positives et significatives d'un apport calcique sur le gain ou le maintien de la masse osseuse. De ces données, il apparaît que le lait et les produits laitiers sont susceptibles de jouer un rôle protecteur contre l'ostéoporose notamment par l'intermédiaire des protéines et du calcium, en particulier dans les pays occidentaux (> 60% des apports journaliers recommandés). Une revue des études réalisées conclut que l'apport en produits laitiers profite plus aux femmes de 30 ans. L'apport en calcium durant la période de croissance pourrait interférer positivement avec le risque de fracture à des âges plus avancés (**Dawson-Hughes, 1991 ; Recker et al., 1996 ; Wiensier et Krumdiek, 2000**).

CONCLUSION

Les résultats des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales mettent en évidence qu'au travers des choix alimentaires, il est possible de réduire le risque de certains cancers. En effet, promouvoir les facteurs de protection et réduire les facteurs de risque liés à la nutrition, se sont des moyens simples et efficaces pour prévenir les cancers.

Le consensus scientifique concernant l'alimentation et le cancer permet aujourd'hui de traduire les connaissances scientifiques en recommandations alimentaires ou relatives au mode de vie pour la population générale ou à risque. Parfois, les connaissances issues des études ne permettent d'émettre que des hypothèses, mais des recommandations alimentaires de bon sens peuvent être néanmoins fournies aux patients.

Parmi ces recommandations on cite :

- Un bon équilibre de la ration alimentaire caractérisée par une alimentation variée et quantitativement adaptée aux besoins nutritionnels, préférentiellement basée sur des aliments d'origine végétale.
- Un poids stable sans surcharge pondérale (indice de masse corporelle maintenu entre 18,5 et 25 kg/m²), tout en limitant le gain maximal de poids à moins de 5 kg durant la vie adulte.
- La consommation d'au moins cinq fruits et légumes par jour (environ 400 à 800 grammes).
- La consommation d'aliments riches en fibres (fruits, légumes, pain, riz et pâtes complets) doit être privilégiée par rapport à celles d'aliments raffinés (pain et riz blancs).
- La consommation d'alcool est déconseillée. Chez les consommateurs, celle-ci doit être limitée à moins de deux verres par jour chez l'homme, et à moins d'un verre par jour chez la femme.
- La consommation de charcuterie doit être limitée. La consommation de poisson ou de volaille devrait être privilégiée.
- Les méthodes de cuisson utilisant des températures très élevées doivent être limitées (barbecue, grillades et fritures mal contrôlés). Il faut éviter de manger les parties carbonisées des aliments.
- La consommation d'aliments salés et l'ajout de sel doivent être limités.
- La réduction de 5% de la cholestérolémie moyenne par la réduction de la moyenne des apports lipidiques totaux à moins de 35% des apports énergétiques journaliers, avec une réduction d'un quart de la consommation des acides gras saturés.
- L'augmentation de la consommation des produits riches en calcium et en vitamines surtout la vitamine C et les caroténoïdes.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- Adam P, et Herzlich C.** Sociologie de la maladie et de la médecine. Paris, 1994 ; P :19-20.
- Adlercreutz H, Mazur W.** Phytoestrogens and western diseases. *Ann. Med.* 1997 ; 29 : 95-120.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Réseau National Alimentation Cancer Recherche.** Acides gras alimentaires et cancer, rapport mixte, Novembre 2003.
- Agundez JA, Olivera M, Ladero JM, Rodriguez-Lescure A, Ledesma MC, Diaz-Rubio M.** Increased risk for hepatocellular carcinoma in NAT2-slow acetylators and CYP2D6-rapid metabolizers. *Pharmacogenetics* 1996;6:501-12.
- Albert FC.** Manuel de diététique en pratique médicale courte. 2006.
- Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ.** Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physician's Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 : 1156-1162.
- Alison Brand MD, Frcs C et Fitzroy V.** Diagnostic du cancer de l'utérus chez les femmes ayant des saignements vaginaux anormaux. 2000 ; 2-5.
- Almehdi AB.** Intravascular origin of metastasis from the profération of endothelium-attacked tumor cells ; a new model for metastasis. *Nat. Med.* 2000; 6(1): 100-102.
- Ambrosone CB, Kadlubar FF.** Toward an integrated approach to molecular epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 912-918.
- Ames BN, Gold LS.** The causes and prevention of cancer: the role of environment Biotherapy. 1998; 11: 205-220.
- Amiel JL, Rouëssé J, Machover D.** Abrégé de cancérologie. 1976 ; pp 281 : 77-79.
- Amiel JL, Rouëssé J.** Cancérologie. Edi MASSON, Paris. 1984 ; 93-95.
- Andrien JM, Colonna P.** Evaluation, traitement et surveillance. Ed Estem, Paris. 1997.
- Andrieu JM.** Traitement des cancers. 1987 ; p : 20-21.
- Bach JF.** Immunologie, Paris, Flammarion Médecine-Science. 1999 ; 344 pages.
- Badawi AF, Mostafa MH, Probert A.** Role of schistosomiasis in human bladder cancer: evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. *Eur. J. cancer. Prev.* 1995; 4: 45-59.

Bandin N et Laforge V. L'épreuve écrite de biologie, nutrition, alimentation. Paris. **2003.**

Barry M and Bleackley RC. Cytotoxic lymphocytes: all roads lead to death. *Nat. Immunol.* **2001**; 2: 401-409.

Béliveau R, PH.D. La nutrathérapie: la lutte au cancer par l'alimentation. **2006.**

Belpomme D et Fayard. Guérir du cancer ou s'en protéger. **2005.**

Belury MA. Conjugated dienoic linoleate: a polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties. *Nutr. Rev.* **1995**; 53: 83-89.

Berger F. Les tumeurs, caractères généraux. **2007.**

Bergerat. Cancérologie oncohématologie. **2006** (module 10).

Bernard H, Anne M, Cruykantor. Cancérologie et hémopathies soins infirmiers. **2005** ; p : 39-40.

Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A. Phyto-oestrogens : where are we now ? *Br J. Nutr.* **1998** ; 79 : 393-406.

Bingham SA, Day NE, Luben R. Dietary Fibre in food and protection against colorectal cancer in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC); an observational study. *Lancet.* **2003** : 1496-1501.

Bingham SA. High-meat diets and cancer risk. *Proc. Nutr. Soc.* **1999** ; 58 : 243-248.

Birt DF, Pour PM. Increased tumorigenesis induced by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine in Syrian golden hamsters fed high-fat diets. *J. Natl. Cancer. Inst.* **1983**; 70: 1135-1138.

Bouchard L. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie. **1996.**

Bougnoux P, Corpet D, Gerber M. Acides gras alimentaires et cancérogénèse. *Alimentation et cancer.* Paris : Tec. Doc, Lavoisier. **1996** ; 281-314.

Boulle N. Oncologie, anatomie pathologique des tumeurs. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Module MIB. **2008** ; p : 10-18.

Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faiver J, Couillault C, Belghiti C. Folate and alcohol intakes : related or independent roles in the adenoma carcinoma sequence? *Nutr. Cancer.* **1996**, 26 : 337-346.

Boutron-Ruault MC. Alimentation et cancérogénèse colorectale : données récentes. *Gastroentero.l Clin. Biol.* **1999** ; 23 : B135-B141.

Boyer B, Jouanneau J, Tucker G, Valles AM, Sastre X, Moens G and Thiery JP. La métastase cancéreuse. *Medicine sciences.* **1999**; 6: 442.

Bravo L. Polyphenols : Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* **1998** ; 56 : 317-333.

Brundtland H. Le cancer. Genève. **2002.**

Busch H. Oncogenes and other new targets for cancer chemotherapy. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* **1984**; 107(1): 1-14.

Cabanne F et Bouenfaut JL. Anatomie Pathologique (principe de pathologie générale et spéciale). Les presses de l'université Laval, Québec. Malouine S. A. éditeur. Paris. **1980** ; 224-225.

Campbell NA. Biologie. De Boeck, Wesmael, a, Bruxelles. **1995.**

Carr AC, Zhu BZ, Frei B. Potentiel antiathérogénique mécanismes of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocophérol (vitamin E). *Circ. Res.*, Vol 7(5). **2000.**

Chambers AF, Groun AC and Mac Donald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer.* **2002**; 2(8): 563-572.

Chouaib S, Asselin-Paturel C, Mami-Chouaib F, Caignard A, Blay JY. The host-tumor immune conflict: from immuno suppression to resistance and destruction. *Immunol today.* **1997**;18: 493-497.

Clary BM, Lyerly HK. Gene therapy and pancreatic Cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **1998**; 7(1): 217-249.

Clinton SK, Imrey PB, Mangian HJ. The combined effects of dietary fat, protein, and energy intake on azoxy-methane-induced intestinal and renal carcinogenesis *Cancer Res.* **1992**; 52: 857-865.

Cocchi M et Mordenti AL. Alimenti e salute. I nutrienti strategici. CLUEB Cooperativa Libreria Universitaria Editrice-Bologna. **2005.**

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br. J. Cancer.* **2002**; 87: 1234-1245.

Collins F et Trent M. Génétique du cancer. In Harrison. Médecine interne. **Fauci A, Martin J, Brannwald E, Kasper DL, Isselbacher KJ, Hanser SL, Wilson JD, Longo DI.** Mc Graw-Hill. Londres, pp. **2000**; 592-601.

Correa H, Cummins G. Contribution of nutrition to economic growth. *Am. J. Clin. Nut.* **1970**; 23: 560-565.

- Costes FP and Chatelet.** La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux. **2005.**
- Daly –Schweitzer N.** Cancérologie clinique. **1998** ; 1-13.
- Doll R et Peto R.** The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer. Inst. **1981**; 66.
- Doll R, Franmeni JrJF, Muir CS.** Trends in cancer incidence and mortality. Cold spring harbour laboratory press, Plainview, NY. **1994.**
- Dufresne ChJ, Farworth ER.** A review of latest findings on the health promotion properties of tea. J. Nutl. Biochem **2001** ; 12 : 404-421.
- Dunod.** Traité de psychologie de la santé. Paris. **2002.**
- Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, Ludin E, Bernasconi F.** Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17 year follow-up of the prospective Basel study. Int. J. Cancer. **1996**; 66: 145-150.
- Espie M, Extra J-M, Marty M.** Pharmacologie Tome II. Editions Statkine, Genève. **1992.**
- Etude Inca.** Afssa, dont les principaux résultats sont disponibles sur le site de l’Afssa. **1999.**
- Evans WE, Relling MV.** Pharmacogenomics: translating functional genomics into rotational therapeutics Science . **1999**; 286: 487-491.
- Expertise collective.** Alcool. Effets sur la santé. Inserm. **2001**; 358 pages.
- Favero A, Franceschi, Parpinel M, Giacosa A, La Vecchia C.** Italian study on colorectal cancer with emphasis on influence of cereals. Eur. J. Cancer. Prev. **1998** b; 7s:s19-s23.
- Favrot MC.** La cellule cancéreuse. Anomalies génétiques (oncogènes et antioncogènes), facteurs de croissance, d’apoptose et de dissémination, incidence pronostique. Rev. Prat. **1997** ; 47 : 1029-1036.
- Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS.** Alcohol consumption in creases the risk of fotal breast cancer (United States). Cancer causes control. **2001**; 12: 895-902.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM.** Cancer incidence, mortality and prevalence world wide, Globocan. 2002. LARC cancer Base, LARC Press Lyon. **2004.**
- Ferlay J, Parkin DM, Pisani P.** Globocan 1 : cancer incidence and mortality world-wide. International agency for research an cancer, Lyon, **1998.**

- Ferry M, Alix E, Brocker P, Constans T, Lesourd B, Mischlich D, Pfitzenmeyer P, Vellas B.** Nutrition de la personne âgée. Masson édition. Paris. **2002** ; pp 327 : 2-4.
- Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willet W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ.** Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis cancer Res. **1999**; 59: 1225-1230.
- Garanger E.** Conception, synthèse et caractérisation de nouveaux systèmes de guidage et de vectorisation pour la cancérologie. Université Joseph Fourier. Grenoble I. **2005**.
- Geoffroy-Perez B, Cordier S.** Fluid consumption and the risk of bladder cancer: results of a multicenter case-control study. Int. J. Cancer. **2001** ; 93 : 880-887.
- Gerber M, Corpet D.** Energy balance and cancers. Eur. J. Cancer. Prev. **1999** ; 8 : 77-89.
- Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH.** Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. JAMA. **1996**, 276 : 1747-1751.
- Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A.** Calcium and Fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res. **1998**; 58: 442-447.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA.** Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann. Intern. Med. **1998** ; 129 : 517-524.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D.** Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. J. Natl. Cancer. Inst. **1993** b, 85 : 875-884.
- Giovannucci E.** Selenium and risk of prostate cancer. Lancet. **1998**; 352: 755-756.
- Govers MJ, Van der Meet R.** Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. Gut. **1993**; 34: 365-370.
- Gozy M, Antoine EC, Anclerc G, Nizri D et Khayat D.** Epidémiologie et cancer. Encycl Méd Chir. Elsevier, Paris, AKOS Encyclopédie. Pratique de médecine. **1998** ; 2-0100 : 8 p.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, and Wingo PA.** cancer statistics. **2000**. CA. cancer J. Clin. 50; 7-33.
- Griffioen AW.** Molema angiogenesis potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer cardiovascular diseases and inflammatoire pharmacol Rev. **2000**; 52: 237-268.

- Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC and Christopherson WA.** Piper endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J. Reprod. Med.* **1995**; 40: 553-555.
- Haddow A.** The chemical and genetic mechanisms of carcinogenesis : II Biologie alkylating agents. In: Hamburger F, (Edit): the physiopathology of cancer. **1959**; pp: 602-685, Hoeber-Harper Book, New York.
- Haenszel W, Kurihara M, Segi M.** Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J. Natl. Cancer. Inst.* **1972**; 49: 969-988.
- Hanahan D, Folkman J.** Patterus and emerging mechanisms of the angiogenic soitch during tumorigenesis cell, 86. **2000**; 353-364.
- Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer cell. **2000**; 100 (1); 57-70.
- Harper JW and Elledge SJ.** CDK inhibitor in development and cancer, *Cur.Opin.Genet. Dew.* **1996**; 6: 56-64.
- Harris CC.** Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990 S. *Cancer Research.* **1991**; 51: 5023s-5044s.
- Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Maenpaa H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK.** Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J. Natl. Cancer. Inst.* **1998**; 90: 440-446.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE.** Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **1996** ; 334 : 1145-1149.
- Herberg S, Galand P, Preziosi P.** L'étude SU.VI.MAX : essai randomisé en double aveugle, sur les effets des vitamines et minéraux antioxydants dans la prévention des cardiopathies ischémiques et des cancers (résultats préliminaires). 5e congrès annuel de la société française d'Arthérosclérose et ARCOL, Biarritz (France), 19-21 juin **2003**.
- Hill C, Doyon F, Sancho-Garnier H.** Epidémiologie des cancers. *Medicine-Sciences.* Flammarion Edition, Paris. **1997**.
- Hill C.** Habitudes alimentaires. **2003**.
- Hill MJ, Aries VC.** Faecal steroid composition and its relationship to cancer of the large bowel. *J. Pathol.* **1971**; 104: 129-139.
- Hill MJ.** ECP dietary advice on cancer prevention. *Eur. J. Cancer. Prev.* **2001**, 10 (in press).

Hoerni B. Fédération française des centres de lutte contre le cancer : « Dictionnaire des cancers de A à Z ». **2002.**

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B and Harris CC. P53 mutations in human cancers science. **1991**; 253: 49-53.

Howe GR, Benito E, Castelleto R. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 casecontrol studies. *J. Natl. Cancer. Inst.* **1992** ; 84 : 1887-1896.

Hussain SP and Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer. Contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Research.* **1998**; 15: 4023-4037.

Hussain SP, Harris CC. p53 mutation spectrum and load: the generation of hypotheses linking the exposure of endogenous or exogenous carcinogens to human cancer. *Mutat. Res.* **1999**;428:23-32.

Imbault-Huart M-J. Histoire du cancer, dans l'histoire, n 74, janvier **1985.**

International agency for research on cancer. Tobacco smoking. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer. **1986**: (vol 38).

Israël, L. Destin du cancer : nature, traitement, prévention, Paris, Fayard. **1997** ; p : 38-39.

Kajima et Kagi, 1978; Cano-Ganci et Sar Kar, 1996 ; Maret et al, 1997 ; Palmiter, 1998.

Katz A, De la taille A, Vacherot F. Cancer de la prostate : influence des facteurs nutritionnels ; facteurs nutritionnels généraux. *Press. Med.* **2001** ; 30 : 554-556.

Kersey JH, Spector BD, Good RA. Maliganay in individuals with primary immunodeficiency diseases, the immunodeficiency cancer registry-proc. *Amer. Assoc. Cancer. Res.* **1973**; 141-157.

Key T. Végétarisme et risqué de cancer, lors du congrés EGEA3, Rome, Mai, 2005. Avec notamment des résultats de méta analyse parue dans *Am. J. Clin. Nutr.*, Septembre **1999** ; Vol 70 : 516s-524s.

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet. Oncol.* **2001**; 2: 133-140.

Khalil A. Molecular mechanisms of the protective effect of vitamine E against atherosclerosis. *Can. J. Physid. Pharmacol*, Vol 80(7), **2002**; p: 662-669.

Khayat D et Jacob O. Les chemins de l'espoir: comprendre le cancer pour l'éviter et le vaincre. **2005.**

Khuri FR, Lipplan SM. Lung cancer chemoprevention. *Semin. Surg. Oncol.* **2000** ; 18 : 100-105.

Kim Yi. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J. Nutr. Biochem.* **1999** ; 10 : 66-88.

Klein EA. Selenium: Epidemiology and Basic Science. *J. Urol.* **2004**; 171:s50-53; discussion s53.

Knekt P, Steineck G, Järvinen R, Hakulinen T, Aromaa A. Intake of fried meat and risk of cancer: a follow-up study in Finland. *Int. J. Cancer.* **1994** b; 59: 756-760.

Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CR. The inverse relationship between fish consumption and 20 year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* **1985**; 312: 1205-1209.

L'oygue J. *Chirurgie générale.* **1965** ; p : 54-55.

La Vecchia C, Negri E, Decarli A, D'Avanzo B, Franceschi S. A casecontrol study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int. J. Cancer.* **1987** ; 40 : 484-489.

Lachlan F, Mrachand M, Hainant P. Differences in the antigens recognized by cytolytic T cells on two successive metastases of a melanoma patient are consistent with immune selection, *Eur. J. immunol.* **1995**; 25: 340-347.

Lancé M. La chirurgie du temps Jadis dans cancer. *Info N 58.* **1999** ; p.13 pour information et illustration représentant une exérèse.

Larousse médicale. **2002**; 160-162.

Larousse médicale. **2006** ; p : 163-631.

Larra F. *Manuel de cancérologie.* Doin éditeurs, Paris. **1984** ; 5-120.

Le grand Robert de la langue française, **2001.**

Leclers D. Conception de récepteurs circulants antilymphangiogéniques par clonage de la séquence codante du gène humain VEGF- R3. Application en cancérologie. Thèse, N. 100 F. Universités de Limoges, Faculté de médecine ; **2004.**

Lee MM, Lin SS. Dietary fat and breast cancer. *Annu. Rev. Nutr.* **2000** ; 20 : 221-248.

Liew C, Schut HA, Chin SF. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*, **1995**; 16: 3037-3043.

Lipkin M, Reddy B, Newmark H, Lamprecht SA. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu. Rev. Nutr.* **1999** ; 19 : 545-586.

Lledo G, Artru P. Club de reflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroenterologie. **2003.**

Lupton JR, Chen XQ, Frolich W. Ratsfed high fat diets with increased calcium levels have fecal bile acid concentrations similar to those of rats fed low fat diet. *J. Nutr.* **1994**; 124: 188-195.

Ma J, Stampfer MJ, Christensen B, Giovannucci E, Hunter DJ. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer. Res.* **1997**, 57 : 1098-1102.

MacLennan R, Macrae F, Bain C. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. The Australian Polyp Prevention Project. *J. Natl. Cancer. Inst.* **1995** ; 87 : 1760-1766.

Magnol JP et Achache S. Cancérologie vétérinaire et comparée. Maloine SA editeur, Paris. **1983.**

Magnol JP et Achache S. Cancérologie vétérinaire et comparée. Maloine S.A. Editeur, Paris. **1983.**

Malumbers M and Barbacid M. To cycle or not to cycle : a critical decision in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* **2001**; 1: 222-231.

Mason JB, Kim Yi. Nutritional strategies in the prevention of colorectal cancer. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **1999** ; 1 : 341-353.

Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301-305.

Mc Bain JA, Eastman A, Nobel CS. Apoptotic death in adenocarcinoma cell lines induced by butyrate and other histone deacetylase inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* **1997**; 53: 1357-1368.

Mc Glynn KA, Rosvold EA, Lustbader ED, Hu Y, Clapper ML, Zhiu T. Susceptibility to hepatocellular carcinoma is associated with genetic variation in the enzymatic detoxification of aflatoxin B1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1995**;92:2384-7.

Medi Sphère. **1998**; 83: 23-27.

Meijer L, Jezequel A, Roberge M. Cell cycle regulators as therapeutic targets. *Progress in Cell Cycle Research.* Vol , 5, Edition Life in Progress, Roscoff, (54 chapters). **2003**; pp: 549.

Meijer L. Oncologie: le cycle de division cellulaire et sa régulation. Springer Verlag. **2003** ; 5 : 311-326.

Messina MJ, Persky V, Setchell KDR, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr. Cancer.* **1994** ; 21: 113-131.

Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Decesare D, Cuccurull F, Imbbastaro T, Riario-Sforza G, Digiacomof, Zuliani G, Fellin R. Copper/Zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging-related degenerative disease. *Free. Radic. Boil. Med.* Vol 25(6). **1998**; p: 676-681.

Microsoft Corporation CD Collection Encarta, 2003. CD ROM.

Microsoft Corporation CD Collection Encarta, 2006. CD ROM.

Microsoft Corporation CD Collection Encarta, 2008. CD ROM.

Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev.* **1998**; 17: 353-360.

Mosnier JF, Lavergue A. Généralités sur les tumeurs. **2005.**

Mucci LA, Wedren S, Tamimi RM, Trichopoulos D, Adami HO. The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer : examples from cancers of the large bowel, lung and breast. *J. Intern. Med.* **2001** ; 249 : 477-493.

Muller A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastatic. *Nature.* **2001**; 410(6824): 50-56.

Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk : dose response meta-analysis of epidemiological studies *Int. J. Cancer.* **2002** ; 98 : 241-256.

Palan PR. *Clin. Cancer. Res.* **1996** ; 2 : 181-185.

Palmer HJ, Paulson KE. *Nutr. Rev.* **1997**; 55: 353-361.

Pardoll DM. Cancer vaccines. *Nat. Med.* **1998**; 4 (suppl) : 525-531.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P. Estimating the world cancer burden: *Globocan 2000.* (2001) *Int. J. Cancer. Dev.* 94; 153-156.

Parodi PW. Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat. *J. Dairy. Sci,* **1999**; 82: 1339-1349.

Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J. Nutr.* **1997**; 127: 1055-1060.

Pommier Y et Kohn KW. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *Médecine / Sciences.* **2003** ; 19 : 173-186.

Poulsen HE. Eur. J. Cancer. prev. **1998**, 7: 9-16.

Prado C, Nielsen AH, Martinez R, Carmenate M, Donoso. Body composition in adolescents. Fashion and its clinical consequences (in French). Bull et Mém. De la Soc. D'Anthrop de Paris. **2003** ; 15: 123-130.

Présentation lors du congrès américain sur les maladies digestives "Digestive Disease Week"-New-Orleans-Abstract-105860-Mallath.

Gut. Mars **2002** ; 50(3) : 368-372.

Prinz-Langenohl R, Fohr I, Pietrzik K. Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. Eur. J. Nutr. **2001**; 40: 98-105.

Probst-Hensch NM, Sinha R, Longnecker MP, Witte JS, Ingles SA, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California Cancer Causes. Contr. **1997** ; 8 : 175-183.

Rabitti PG, Germano D. Pancreatic head mass: how can we treat it? Tumor: conservative treatment. Jop. **2000**; 1(3 Suppl): 162-170.

Rafter JJ, Child P, Anderson AM et al. Cellular toxicity of fecal water depends on diet. Am. J. Clin. Nutr. **1987**; 45:559-563.

Raich PC, Lü J, Thompson HJ, Combs GF. Selenium in cancer prevention : clinical issues and implications. Cancer. Invest. **2001**; 19: 540-553.

Raoul. Alimentation et cancer. Centre Engène Marquis. **2002**.

Riboli E, Norat T. Cancer prevention and diet: opportunities in Europe. Public Health Nutr. **2001**; 4 : 475-484.

Riboli E, Decloitre F, Collect-Ribbing C. Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques coordinateurs : Tecet. Doc. Lavoisier, éditeur, Paris, **1996**.

Rohan TE, Meera, GJ, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. J. Natl. Cancer. Inst. **2000** ; 92 : 266-269.

Roivera P, Delord J-P, Grosclande, Bugat R, Grand A. Pronostic de l'oncologie médicale en France. Aspects démographiques. John libbey eurotext, Paris pp. **2003** ; 149-150.

Rose DP, Connolly JM. Dietary fat, Fatty acids and prostate cancer lipids. **1992**; 27: 798-803.

Rosenberg SA. Immunotherapy gene therapy of cancer. Cancer. Res. **1991**; 51: 5074-5079.

Rouëssé, J. Le cancer, Paris, Le Cavalier Bleu, coll. Idées reçues. **2001** ; p : 33-35.

Sakaguchi S. Regulatory T cells: Key controllers of immunologic self-tolerance cell. **2000**; 101: 455-458.

Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case control studies in European countries. *Cancer Causes Contr.* **2000** ; 11 : 925-931.

Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.* **2000**; 130 : 2073S-2085S.

Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* **2000** ; 342 : 1149-1155.

Scheppach W, Bingham S, Boutron-Ruault MC, Gerhardsson de Verdier M, Moreno V, Nagengast FM, Reifen R, Riboli E, Seitz HK, Wahrendorf J. WHO consensus statement on the role of nutrition in colorectal cancer. *Eur. J. Cancer. Prev.* **1999**; 8: 57-62.

Scotté F, Colonna P, Andrien JM. *Cancérologie.* Ellipses, Paris. **2002** ; 9-56.

Seiler N, Moulinoux JP. Les polyamines présentent elles un intérêt dans le traitement du cancer ? *Médecine/Sciences.* **1996** ; 745-755.

Sengputa S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum.* **2001** ; 44 : 1016-1033.

Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J. Nutr.* **1999** ; 129 (Suppl.) : 758-767.

Shapiro GI, Edwards CD, Rolins BJ. The physiology of P16 (INKMA^o) mediated G1 proliferative arrest. *Cell biochim biophys.* **2000**; 33: 189-197.

Shen HM and Ong CN. Mutation of the P53 tumor suppressor gene and Vas oncogenes in aflatoxin hepato-carcinogenesis. *Mutation Research.* **1996**; 366: 23-44.

Shikany JM, White GL Jr. Dietary guidelines for chronic disease prevention. *South Med. J.* **2000**; 93 : 1138-1151.

Sitrin MD, Halline AG, Abrahams C et al. Dietary calcium and vitamin D modulate 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* **1991**; 51: 5608-5613.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Van Den Brandt PA, Folsom AR et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* **1998**, 279 : 535-540.

Socynska-Kordala M, Bakowska A , Oszmiansky J, Gabrielska J. Metal-ion flavonoid associations in bilayer phospholipids membranes. *Cell Mol Biol Lett.* **2001**; 6: 277-281.

Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, Cleary KR, Janjan VA, Goswitz MS, Rich TA, Avans DB. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J. Clin. Oncol.* **1997**; 15(3): 928-937.

Sriamporn S, Vatanasapt V, Pisani P, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsri V. Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in northeastern Thailand. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **1992** ; 1 : 345-348.

Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stronp DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA.* **1991**; 1985-1990.

Stewart ZA, Westfall MD, Pietenpol JA. Cell cycle dysregulation and anticancer therapy. *Trends .Pharmacol .Biol.* 2003; 24: 139-145.
Stoll BA. Breast cancer: Further metabolic endocrine risk markers? *Br. J. Cancer.* **1997**; 76: 1952-1954.

Sueiro RA, Jenkins GJ, Lyons BP, Harvery JS and Parry JM. Genotypic mutation analysis in the P53 gene of benzo(a) pyrene-treated. European flounder (platich tlys flesus). *Mutation Research.* **2000**; 468: 63-71.

Tan Y, Yu M and Wang W. IL2 gene therapy of advenced cancer patients. *Anticancer Res.* **1996**; 16: 1993-1998.

Tavani A, La Vecchia C. Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *Eur. J. Cancer. Prev.* **2000** ; 9 : 241-256.

Terry P, Terry JB, Wolk A. Fruit and vegetable consumption in the prevention of cancer: an update. *J. Intern. Med.* **2001**; 250: 280-290.

Thoulon CH. Nutriments, aliments et technologies alimentaires. **1995** ; p : 29-30.
Tjelle T, Lovdal T, Berg T. Phagosome dybnamics and function. *Bioessays.* **2000** ; 22 : 255-263.

Travers J. Immunobiologie. De Boeck et Larrier s.a, departement de Boeck University, Paris, Bruxelles. **1997**.

Tubiana M. La lumière dans l'ombre : le cancer hier et demain, Paris, Odile. Jacob. **1991** ; P : 63-64.

Tubiana M. Le cancer. Paris. **1988** ; p : 95-97.

Van Duyn MA, Pivonka E. Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for the dietetics professional : selected literature. *J. Am. Diet. Assoc.* **2000** ; 100 : 1511-1521.

Van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for betacarotene and cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* **1995** ; 62 (Suppl) :1393S-1402S.

Van't Veer P, Jansen MC, Klerk M, Kok FJ. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public. Health. Nutr.* **2000** : 3 : 103-107.

Vasson MP, Jardel A. Principes de nutrition pour le pharmacien. Edi TEC et DOC Lavoisier, Paris. **2005** ; 353-355.

Velten. Module 10 : cancérologie clinique onco-hématologie. Faculté de médecine de Strasbourg. **2006** ; p : 18-20.

Verhagen AM, Vaux DC. Molecular mechanisms of apoptosis, an overview. *Results probl cell differ.* **1999**; 23: 11-24.

Vogelstein B and Finzler KM. The multistep nature of cancer. *Trends Genet.* **1993**; 9: 138-141.

Wack S. Etude de mortalités multithérapeutiques et diagnostique appliquées au cancer du pancréas. **2005** ; 1-4.

Wang RF, Wang X, Atwood AC. Cloning genes encoding MHC class II restricted antigens: mutated CDC27 as a tumor antigen, *Science.* **2000**; 284: 1351-1354.

Weinberg RA. Oncogenes and the molecular basis of cancer. *Harverg Lect.* **1984**; 85(80): 129-136.

Weinstein IB. The origins of human cancer : molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment- twenty-seventh G.H.A clowes memorial award lecture. *Cancer research.* **1998**; 48: 4135-4143.

Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and no-Hispanic white women. *Ann. Epidemiol.* **2002**; 12: 435-444.

Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LJ, Rosato EP. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1991**; 21(5): 1137-1143.

Willett WC. Diet and cancer. *Oncologist* **2000** ; 5 : 393-404.

Wogan GN. Aflatoxin as a human carcinogen. *Hepatology.* **1999**; 30 : 573-575.

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Expert Report. Food nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, Dc: American Institute for Cancer Research. 1997.

Yaker A. Cancérologie générale. 1985 ; pp : 353.

Yamasaki H. Aberrant expression and function of gap. Junctions during carcinogenesis. 1991.

Yang ChS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. Annu. Rev. Nutr. 2001; 21 : 381-406.

Zeegers MP, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. Cancer Causes. Contr. 2001 ; 12 :231-238.

CANCER ET ALIMENTATION

RESUME

Le cancer maladie du siècle constitue un réel problème de santé publique. Causant un taux de mortalité élevé dans le monde entier. Les facteurs à l'origine du cancer sont nombreux et variés, dont chacun a un mécanisme de cancérisation bien déterminé. L'alimentation étant l'un des facteurs importants et celle-ci peut être à l'origine d'éléments cancérigènes, comme elle peut jouer un rôle préventif. Les traitements habituels tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie restent inefficaces d'où la prévention active et une hygiène de vie alimentaire et environnementale saines avec un diagnostic précoce, restent le meilleur moyen de lutter efficacement contre cette pathologie.

Mot clés : cancer, cancérisation, alimentation, cancérigène, rôle préventif, chimiothérapie, radiothérapie, diagnostic.

SUMMARY

Cancer disease of the century, constitute a serious problem of public health, causing an increased rate of mortality in the world. The factors at the origin of cancer are various and numerous. Each of them has a specific mechanism of cancerisation. Feeding is one of these factors. Food can be an element of various cancers, so as it can be a preventive factor in stopping the disease. The usual treatment of the pathology such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are still ineffective so the active prevention and a healthy feeding and an early diagnosis are the best way to fight the pathology.

Key words: cancer, cancerisation, Food, preventive factor, chemotherapy, radiotherapy, diagnostic.

ملخص

السرطان مرض العصر، يشكل مشكل كبير على الصحة و نسبة انتشاره مرتفعة في العالم كله. العوامل المسببة له كثيرة و متنوعة، و كل واحدة من هذه العوامل له ميكانيزم خاص للسرطنة، أهمها التغذية فبالإضافة إلى كونها تلعب دور وقائي فهي أيضا عامل مسرطن، فالأدوية المعتادة كالجراحة و العلاج الكيميائي و الإشعاعي تبقى غير فعالة، لذلك الوقاية بإتباع نمط حياة غذائي و محيطي صحي و تشخيص مبكر تعتبر من أنجح الوسائل للوقاية من هذا المرض.

الكلمات المفتاح: السرطان، السرطنة، التغذية، مسرطن، دور وقائي، العلاج الكيميائي و الإشعاعي، الوقاية.