

Alimentation et cancer

Points à comprendre

Le poids des cancers de par le monde, tant du point de vue de la souffrance humaine que du point de vue de l'économie de la santé, est énorme. En France, il est la première cause de mortalité pour les femmes avant 65 ans, ainsi que la deuxième cause pour les hommes (tous âges) et pour les femmes de plus de 65 ans.

La part de l'hérédité des gènes de cancer est faible dans la cancérogénèse humaine, c'est dire l'importance des facteurs environnementaux, c'est dire aussi que les cancers peuvent être prévenus. Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation joue un rôle majeur, même si ce rôle n'est pas aussi facile à mettre en évidence que celui d'autres carcinogènes environnementaux comme le tabac ou les radiations ionisantes. On a estimé à 30 % la part de l'alimentation dans la genèse des cancers, mais avec une large marge d'incertitude (10 à 60 %). En effet, l'alimentation apporte à l'organisme une multitude de nutriments et autres micro-constituants qui auront des effets divers, certains un effet inducteur et/ou promoteur de cancérogénèse, d'autres un effet protecteur.

Enfin, le rôle de l'alimentation ne peut se comprendre sans connaître l'histoire naturelle du cancer, son processus multi-étapes : initiation, promotion, progression et métastases.

Le contenu de ce chapitre est basé sur des données épidémiologiques humaines, ce qui nous a paru le plus pertinent en relation avec son intitulé, et n'a pas pris en compte la multitude d'expérimentations animales ou *in vitro*, conduites le plus souvent en dehors des conditions de la physio-pathologie humaine.

A savoir absolument

Genèse de la relation alimentation/cancer

L'histoire de la relation alimentation et cancer remonte dans le temps jusqu'à la dynastie Song en Chine (960-1279 après J.-C.), où le constat de la relation causale entre

nutrition déficiente et cancer de l'œsophage était déjà avancé. Plus proche de nous, les études épidémiologiques décrivant d'une part les incidences des cancers, d'autre part la consommation de divers aliments, ont suggéré que dans certains pays (par exemple, les pays méditerranéens) consommant plus de certains aliments (par exemple, légumes ou céréales) et moins d'autres (par exemple, les produits laitiers) montraient des incidences de cancers plus faibles (fig. 1 et 2). D'autres études, dites écologiques, qui comparent la consommation alimentaire et la mortalité par cancers de différentes régions ou pays, ou prenant en compte l'effet des migrations, ont renforcé l'hypothèse de la relation alimentation/cancer. Pourtant, il faudra d'autres études épidémiologiques, dites analytiques (car elles apportent des éléments permettant d'établir une relation de cause à effet entre aliments et risque de cancers), études cas-témoins ou mieux prospectives, pour pouvoir préciser l'effet de certains aliments sur le risque de certains cancers.

Histoire naturelle du cancer

Pour comprendre les résultats de l'épidémiologie analytique, il faut comprendre comment les facteurs alimentaires peuvent jouer un rôle dans la cancérogénèse, et pour cela la connaissance du processus multi-étapes du cancer est nécessaire.

1) *L'initiation de la cancérogénèse* correspond à une mutation d'un gène cellulaire induite par un carcinogène environnemental, ou endogène comme le stress oxydatif d'origine inflammatoire. Il est fréquent que le carcinogène chimique soit un procarcinogène et nécessite l'activation des enzymes de phase I pour devenir un carcinogène à part entière. L'ADN muté peut s'évader du processus cancérigène grâce aux enzymes de réparation de l'ADN, aux défenses antioxydantes, quand le stress oxydatif est impliqué, aux enzymes de phase II capables de détoxifier les carcinogènes.

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

(enzymes de phase II). Plus rarement, semble-t-il dans l'état actuel des connaissances, elle peut être cancérigène, soit par transformation de certains de ses constituants en produits mutagènes, soit par contamination avec un xénobiotique.

2) *L'étape suivante est la promotion, c'est-à-dire la dérégulation de gènes cellulaires favorisant la prolifération.* Cette étape comporte la mise en place de la signalisation cellulaire pour la synthèse des facteurs de croissance, l'utilisation d'hormones se comportant comme des facteurs de croissance au travers de récepteurs spécifiques. Un événement génétique ou épigénétique sera nécessaire pour que cette prolifération, qui peut être contenue (tumeur bénigne, dysplasie), devienne incontrôlée et passe au stade de néoplasie. L'alimentation peut éventuellement jouer un rôle protecteur en inhibant la signalisation intra-cellulaire par les antioxydants, mais elle peut aussi favoriser la synthèse des facteurs de croissance ; elle aura alors un rôle défavorable.

3) *Au stade de néoplasie, la croissance tumorale sera encore favorisée par les facteurs de croissance ; cette croissance peut être aussi négativement régulée par certains acides gras, qui entraîne la mort cellulaire, très probablement par apoptose.* Mais de fortes doses d'antioxydants vont s'opposer à cette mort programmée de cellules comportant des aberrations génétiques.

Ainsi, l'alimentation peut avoir des rôles opposés suivant les nutriments apportés et suivant l'étape considérée de l'histoire naturelle du cancer.

Alimentation et initiation des cancers

Appartiennent à ce paragraphe, les cancers pour lesquels on peut suspecter en premier lieu un carcinogène de l'environnement agissant directement sur l'épithélium pour le transformer.

Cancers liés au tabac et à l'alcool

Il s'agit des *cancers des voies aéro-digestives supérieures (oro-pharynx, larynx, œsophage) et du cancer du poumon.* Le tabac est la cause majeure des deux premiers, éventuellement aggravé par l'alcool. Il en est de même pour le cancer du poumon. Au contraire, l'alcool est le premier facteur de risque pour le cancer de l'œsophage, éventuellement aggravé par le tabac, dans les pays occidentaux ; dans certains pays en voie de développement, carence et malnutrition sont également des facteurs de risque. Il est admis que l'effet protecteur des fruits et légumes est convaincant pour ces cancers, les livres de référence (voir CNERNA, *Alimentation et cancer*) et les études récentes renforcent cette conclusion (*tableau I*).

Les facteurs de risque du *cancer de la vessie* sont en premier lieu, tabagisme, mais aussi l'exposition professionnelle (amines aromatiques et hydrocarbures polycycliques). Dans les régions tropicales et subtropicales, la bilharziose est également en cause. L'effet protecteur des fruits et légumes est qualifié de probable dans les livres de référence et les études récentes renforcent cette conclusion (*tableau I*).

L'alcool augmente le risque de *cancers du foie* (survenue du cancer sur foie cirrhotique), mais d'autres facteurs de risque sont à prendre en compte, tels les virus des hépatites B et C et la contamination par l'aflatoxine, liée à l'ali-

mentation (contamination des arachides, notamment). Etant donné son incidence relativement faible, peu d'études ont été conduites qui suggèrent seulement qu'une forte consommation de légumes peut diminuer le risque de cancer du foie.

Cancer de l'estomac

C'est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde, mais surtout dans les pays défavorisés, où l'infection par *Helicobacter pylori* joue un rôle majeur à côté de l'utilisation de saumure pour conserver les aliments. En Europe, son incidence continue à décroître doucement. La principale raison en est l'évolution des modes de conservation des aliments où le réfrigérateur et le congélateur ont remplacé fumages, salaisons et conserves. De nombreuses études ont été entreprises et elles s'accordent sur la réduction du risque de cancer de l'estomac par la consommation de fruits et légumes, dont l'effet protecteur est qualifié de convaincant (*tableau I*).

Cancer du col utérin

C'est le deuxième cancer le plus commun de la femme, son incidence diminue de par le monde, grâce au dépistage (les formes préneoplasiques de dysplasies et de cancer *in situ* sont bien identifiées), à l'amélioration de l'hygiène et aux modifications des pratiques sexuelles. En effet, le risque majeur est la contamination sexuelle par le virus du papillome. Le tabac serait également un facteur de risque. Un nombre limité d'études montrent de façon convergente une diminution du risque liée à la consommation de fruits et légumes dont l'effet protecteur est qualifié de possible.

Mécanismes impliqués dans la protection par les fruits et légumes

D'une part, le contenu des fruits et légumes, riches en micro-constituants antioxydants, d'autre part, le mécanisme de la cancérogenèse à l'œuvre dans les cancers que nous venons d'évoquer (carcinogène reconnu comme agissant au début de l'histoire naturelle du cancer) suggèrent fortement que l'effet des fruits et légumes porte sur la réduction du stress oxydatif et, plus généralement, sur la détoxification des carcinogènes xénobiotiques.

Les antioxydants de fruits et légumes ont donc fait les premiers, l'objet de recherches intenses et parmi eux les caroténoïdes et la vitamine C, puisque c'était essentiellement les légumes et les fruits jaunes, rouges, oranges (carottes et tomates, notamment) et les légumes verts qui étaient le plus fréquemment retrouvés comme protecteurs pour les cancers des VADS et du poumon, et plutôt les légumes verts et jaunes, rouges, oranges consommés crus, et les agrumes pour le cancer de l'estomac.

Cependant, les études d'intervention utilisant des suppléments contenant ces antioxydants (β -carotène, vitamine E) ont été décevants, puisqu'ils se sont montrés sans effet protecteur ou même parfois ont eu un effet délétère (plus forte incidence de cancer du poumon chez les sujets supplémentés que chez les sujets recevant le placebo).

Ces résultats indiquent que la supplémentation par une pilule contenant un nutriment ne peut remplacer un apport d'aliments où différents nutriments et constituants peuvent jouer un rôle éventuellement de façon synergique. Ils montrent également que des doses très supérieures aux doses nutritionnelles comportent des risques d'aggravation du processus cancéreux.

Tableau I
Etudes épidémiologiques portant sur la relation fruits et cancers

Cancer sites	Authors and year	Country Design	OR (CI)	Trend	Remarks
Mouth and pharynx	Franceschi <i>et al.</i> , 1999	Italy cases: 598, controls: 1,491	raw vegetables: H (> 31.1 g/day) vs L (8): 0.29 (0.15-0.56) cooked: H (> 4.5/week) vs L (1.5/week): 0.5 (0.3-0.7)	< 0.01 < 0.01	
	Bosetti <i>et al.</i> , 2000	Italy and Switzerland female cases: 195 female control: 1,113	green vegetables H (frequency) vs L: 0.25 (0.15-0.44) fresh fruits H (frequency) vs L: 0.58 (0.37-0.89)	< 0.0001 0.02	
Esophagus	Levi <i>et al.</i> , 2000	Switzerland cases: 101, controls: 327	raw and cook vegetables: H (9.5/week) vs L (< 5.5): 0.14 (0.1-0.4) fruits (other than citrus) H (11.3/week) vs L (< 5.2): 0.20 (0.1-0.4)	< 0.001 < 0.001	citrus OR= other fruits but with 5 times less quantity
Larynx	De Stefani <i>et al.</i> , 2000	Uruguay cases: 148, controls: 444	H (302.7/day) vs L (143.0): 0.30 (0.15-0.59)	< 0.001	cooked vegetables: 0.96 (0.50-1.84)
Stomach	Ji <i>et al.</i> , 1998	China cases: 1,124, controls: 1,451	H (\geq 9 servings/day) vs L (\leq 5): 0.4 (0.3-0.5)	< 0.0001	after subgroups, only yellow- green vegetables: 0.5 (0.4-0.7), T: 0.0001
	Ekström <i>et al.</i> , 1998	Sweden cases: 567, controls: 1,165	H (> 2/day) vs L (5/week) 0.5 (0.3-1.1) cardia 0.7 (0.5-1.0) non cardia	0.05 0.02	
	Galanis <i>et al.</i> , 1998	Hawaii Japanese Cohort: 108/11,907	H (< 1/day) vs L (\geq 2/day) 0.4 (0.2-0.8)	0.02	better in men than in women
	Terry <i>et al.</i> , 1998	Sweden Cohort: 116/11,500	L vs H: 5.5 (1.7-18.3)	< 0.05	wide CI tertiles defined as high, moderate, small, none
	Botterweck <i>et al.</i> , 1998	Netherlands 310/3,500 (subcohort)	H (374 g/day) vs L (250 g/day) 0.72 (0.48-1.10)	0.14	0.49 (0.20-1.18) on first year cases and precancer disorders vegeta- bles, only, little variation in intake
Lung	Agudo <i>et al.</i> , 1997	Spain cases: 103, controls: 206	H vs L (not defined) 0.45 (0.22-0.91)	0.026	women, tomatoes
	Nyberg <i>et al.</i> , 1998	Sweden cases: 124, controls: 235	fruits except agrumes H (daily) vs L (2-4/week) 0.49 (0.25-0.94)	0.03	expressed in consumption frequency, tomatoes: 0.79 (0.43-1.46), trend: 0.4
	De Stefani <i>et al.</i> , 1999	Uruguay cases: 541, controls: 540	total vegetables: H (> 2/day) vs L (< 1/day) 0.48 (0.34-0.66) total fruits: H (> 8/week) vs L (< 4/week) 0.52 (0.37-0.73)	< 0.001 < 0.001	
	Brennan <i>et al.</i> , 2000	multicentric European cases: 256, controls: 599	fresh vegetables: H (daily) vs L (1/week) 0.5 (0.3-0.7) adenocarcinoma	< 0.05	in non smokers, OR for squamous cell and small cell carcinomas NS fruit: NS
	Ocké <i>et al.</i> , 1997	Netherlands Cohort: 19 years; 54/561	fruit: L (< 107 g/day) vs H (> 166 g/day) 1.92 (1.04-3.55)	0.03	men stability of consumption of fruit: 2.52 (1.15-5.57) vegetables: NS
	Knekt <i>et al.</i> , 1999	Finland Cohort: 25 years; 138/4,545	H vs L (not defined) 0.60 (0.38-0.965)	0.02	fruit: 0.58 (0.37-0.93), p: 0.013, root vegetables: 0.56 (0.36-0.88), p: 0.03
	Voorrips <i>et al.</i> , 2000	Netherlands 6.3 years; 1,010/2,953 (subcohort)	H (554 g/day) vs L (191 g/day) 0.7 (0.5-1.0)	< 0.0001	mainly due to vegetables
Bladder	Michaud <i>et al.</i> , 1999	USA Cohort: 10 years; 252/47,909	H (> 8 servings/day) vs L (< 3.5) 0.72 (0.47-1.09)	0.09	cruciferous: 0.49 (0.32-0.75) trend: 0.008
	Nagano <i>et al.</i> , 2000	Japan Cohort: 20 years; 114/38,540	H (> 5/week) vs L (1) 0.54 (0.39-0.94)	0.02	green-yellow vegetables

Par ailleurs, ces antioxydants ne résument pas à eux seuls les micro-constituants des fruits et légumes. Il faut y ajouter en particulier les différents composés phénoliques, (les flavonols des pommes et des oignons, les catechines du raisin, les anthocyanes des fruits rouges, etc.) qui ont des effets antioxydants, mais aussi interfèrent avec les enzymes de phase I et II, et celles impliquées dans la prolifération cellulaire.

Autres cancers

Pour les autres cancers, tels le cancer du sein, du pancréas ou du côlon, le ou les facteurs responsables de l'initiation sont moins clairement désignés et l'effet fruits/légumes n'est pas retrouvé avec autant de régularité et de force. On a cité l'effet mutagène de la consommation d'amines hétérocycliques, donc lié à la consommation de viande, comme facteur de risque des cancers du sein et du côlon. La consommation importante de charcuterie et autres fumaisons ou salaisons est également associée au risque de cancer du côlon. De même, la formation de sels biliaires secondaires dans la lumière colique serait un risque pour le cancer du côlon ; dans ce dernier cas, le calcium est présenté comme protecteur par la précipitation des sels biliaires, mais un autre mécanisme est invoqué : le calcium diminuerait la perméabilité aux carcinogènes. En effet, plusieurs études d'intervention montrent que la supplémentation en calcium diminue le risque de récurrence d'adénomes coliques, dont on sait qu'ils peuvent évoluer vers le stade de tumeur maligne.

Alimentation et promotion

Dans ce paragraphe, nous allons considérer la relation entre apports alimentaires et facteurs de croissance des tumeurs. Cette relation est expliquée en grande partie par *l'excès calorique, le surpoids ou l'obésité*, qui apparaîtraient comme des facteurs de risque majeurs pour certains cancers. Certains de ces cancers sont assez rares et moins bien étudiés, d'autres plus fréquents : le cancer du côlon et les cancers hormono-dépendants de l'homme (prostate) et de la femme (sein, endomètre, ovaire) sont le plus souvent associés à un type d'obésité bien caractérisé, l'obésité abdominale/viscérale, mesurée par le rapport hanches-taille ou le tour de taille.

Cancers de l'œsophage, du pancréas, des voies biliaires, du rein et de la thyroïde

Pour ces cancers, les résultats sont limités, mais suggèrent l'obésité, mesurée par l'index de masse corporelle, comme facteur de risque probable pour les cancers du rein et de l'œsophage, et l'apport calorique excessif, notamment de lipides, comme facteur de risque possible pour les cancers de la thyroïde, du pancréas et des voies biliaires. Il est difficile pour ceux-ci de proposer un mécanisme ou une explication physio-pathologique, sauf dans le cas du cancer de l'œsophage où il est admis que l'obésité entraîne un reflux gastrique qui augmente le risque de cancer (dans ce cas, cet effet est à rapprocher d'un effet sur l'initiation du cancer).

Cancer colo-rectal

Quatrième cause de cancer dans le monde, il est dans son ensemble un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme, mais la localisation au niveau du côlon droit est plus fréquente chez la femme, que chez l'homme et apparaît différente en terme de facteurs de risque ; le cancer du côlon

gauche étant plus clairement associé à l'apport alimentaire. On a noté une certaine divergence dans les résultats sur la relation entre obésité et cancer du côlon, mais les études récentes sont plutôt en faveur d'un lien entre surpoids/obésité et cancer du côlon, permettant de qualifier ce risque de possible ou probable. L'apport calorique a aussi été incriminé, mais ce qui paraît le plus important, c'est la rupture de l'équilibre énergétique, donc l'insuffisance de dépense énergétique par rapport à la consommation calorique, d'où l'importance de l'activité physique dans la prévention.

Cancers hormono-dépendants

Le *cancer du sein* est la première cause de mortalité chez la femme avant 65 ans. Si la mortalité a fortement régressé, l'incidence est stagnante ou en légère augmentation dans les pays occidentaux, mais augmente plus sérieusement dans les pays émergents et au Japon, qui voient leur alimentation et mode de vie s'occidentaliser. Les facteurs de risque les mieux décrits sont ceux liés à l'imprégnation œstrogénique (âge aux premières règles, à la première grossesse et à la ménopause, nombre d'enfants) ; il en va de même pour le *cancer de l'endomètre*, lui aussi plus fréquent dans les pays développés.

On note une légère augmentation de l'incidence des *cancers de l'ovaire* dans les pays occidentaux, sans que l'on puisse suggérer un facteur environnemental particulier. L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation, en partie à cause de sa plus facile et précoce détection, elle est la plus élevée dans les pays occidentaux, elle l'est particulièrement pour les Africains-Américains, alors qu'elle est faible chez les Africains, ce qui suggère bien l'importance d'un facteur environnemental.

Mécanismes associant obésité et facteurs de croissance des cancers

Dans les cancers pour lesquels l'obésité viscérale est un facteur de risque (cancer colo-rectal, du sein, de l'endomètre, de la prostate), le syndrome d'insulino-résistance apparaît comme le mécanisme privilégié, entrant dans le cadre de la promotion des cancers. L'obésité abdominale ou viscérale (ou encore androïde ou en pomme) est un des éléments du syndrome d'insulino-résistance, qui se caractérise par ailleurs par une hyperinsulinémie, une insulino-résistance, une altération des paramètres lipidiques et des hormones stéroïdiennes avec une augmentation de la testostérone et, dans une moindre mesure, des œstrogènes, une diminution de la *sex hormone binding globuline* (SHBG) qui entraîne une augmentation de l'activité des hormones sexuelles et une altération de la régulation de l'IGF-I, avec notamment diminution de sa protéine liante (IGFBP-3) résultant en une augmentation des taux d'IGF-I.

On pense actuellement que ces taux élevés d'IGF1 résument le rôle du syndrome d'insulino-résistance dans la promotion des cancers et que l'effet de l'altération des hormones stéroïdiennes dans le syndrome d'insulino-résistance passe par la stimulation de l'IGF-I. IGF-I est un puissant mitogène, également capable de bloquer l'apoptose. La réalité de ce syndrome comme facteur de risque a été attestée par la mise en évidence d'une association entre risque de cancers et taux circulants d'IGF-I, spécifiquement pour le cancer du côlon, du sein et de la prostate. Il est aussi suspecté dans le cancer de l'endomètre.

Cependant, toute réserve du tissu adipeux (abdominale ou non) peut être le lieu de synthèse endogène des œstrogènes, grâce à la présence d'aromatase, les œstro-

gènes étant facteurs de croissance pour les cancers du sein et de l'endomètre.

Aliments et facteurs de croissance

Aliments qui favorisent le développement de l'obésité, la synthèse et la circulation d'IGF-1 et d'œstrogènes

Un apport protéique trop important, notamment dans l'enfance et l'adolescence, induit une augmentation de la synthèse d'hormone de croissance (GH) qui, à son tour, stimule la synthèse hépatique d'IGF-1. De la même façon, l'apport exogène de GH induira des taux élevés de IGF-1 dans la circulation.

Un apport élevé de lipides et glucides est à considérer en relation avec la constitution de l'obésité, puisque l'on a montré que l'excès calorique était directement lié au taux d'IGF-1 d'une part, et que d'autre part l'obésité favorisait la synthèse endogène d'œstrogènes.

Les lipides sont les nutriments les plus riches en calories par unité de poids et, de ce fait, sont majoritairement impliqués dans le développement de l'obésité par les nutritionnistes, bien que leur rôle soit contesté par certains épidémiologistes. Ils sont aussi les derniers macronutriments à être oxydés lors de la dépense énergétique et auront ainsi tendance à s'accumuler. On a ainsi évoqué le risque de certains cancers, côlon notamment, associé à la consommation des viandes riches en graisses saturées (par substitution, remplacer la consommation de viande par celle de poisson pourrait réduire ce risque).

Bien que les glucides et les réserves en glycogène représentent la première ligne d'oxydation lors de dépenses énergétiques, en présence d'un déséquilibre énergétique lié à un excès d'apport, une lipogenèse s'installera avec risque de surpoids ou d'obésité. L'index glycémique des aliments peut être un indicateur précieux de leur capacité à générer l'obésité.

Bien qu'il ne soit pas considéré comme un aliment, l'alcool est un facteur lié à l'alimentation dont nous avons parlé comme cancérigène, impliqué dans l'initiation du processus cancéreux. Même si l'effet de l'ingestion d'alcool sur le taux d'IGF-1 semble dépendre du niveau d'alcoolisation, l'alcool doit être considéré dans le cadre de la promotion, par son apport calorique d'une part (la consommation d'alcool est associée à la constitution d'une obésité abdominale), mais aussi parce que sa consommation est un facteur de risque pour le cancer du sein que l'on a expliqué par la présence augmentée du taux d'œstrogènes chez les femmes consommant même des quantités modérées d'alcool. On a montré qu'une consommation élevée de folates (présents dans de nombreux fruits et légumes, mais aussi dans certains produits animaux comme le foie) interférait avec le risque de cancer du sein associé à la consommation d'alcool.

Aliments qui réduisent le risque de développement de l'obésité et la synthèse et la circulation d'IGF-1 et d'œstrogènes

Plusieurs rapports montrent que la consommation d'une grande variété de légumes et de fibres sont négativement corrélés à la masse grasseuse, que les fibres s'opposent également au développement du syndrome d'insulino-résistance, donc à la constitution d'obésité.

Ceci peut expliquer l'effet protecteur qualifié de possible des fibres alimentaires dans les cancers du sein et du côlon. Mais les fibres pourraient avoir un autre effet sur le développement du cancer du sein. On a montré que les

femmes végétariennes excrétaient dans les selles plus d'œstrogènes que les femmes omnivores, leur flore colique en effet comporte des bactéries dépourvues de β -glycuronidase, et les œstrogènes qui sont excrétés sous forme glycuco-conjuguée par les voies biliaires dans le côlon seront éliminés. Au contraire, la flore colique des femmes omnivores contient des bactéries capables de déconjuguer les œstrogènes qui rejoignent ainsi la circulation sanguine avant d'être éliminés dans les urines. Les céréales complètes et les légumineuses, outre leur richesse en fibres, vont apporter des phyto-œstrogènes. Ces micro-constituants (isoflavones et lignanes) présents respectivement dans le soja et les légumineuses, pour les premiers, et dans les graines de lin et de sésame, ainsi que dans les légumes et fruits riches en caroténoïdes et dans les crucifères, pour les seconds. Or, les femmes asiatiques, qui ont un apport élevé d'isoflavones, présentent un taux d'incidence de cancer du sein plus faible que celui des femmes occidentales, et certaines études suggèrent qu'une forte consommation de soja et de produits dérivés diminue le risque de cancer du sein. Les phyto-œstrogènes seraient capables de se comporter comme des modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogènes, donc de bloquer l'effet agoniste des œstrogènes sur les cellules mammaires transformées. Cependant, les phyto-œstrogènes possèdent d'autres propriétés, comparables à celles des autres composés phénoliques qui peuvent expliquer un éventuel effet anti-cancérigène.

Points essentiels à retenir

1. La relation alimentation-cancer est une relation complexe, d'une part, parce que le cancer est une maladie multifactorielle qui se déroule en plusieurs étapes, d'autre part, parce que l'alimentation est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs de comportement et de culture, et aussi parce que l'aliment lui-même est constitué de très nombreux micro-constituants, chacun pouvant avoir un rôle à jouer, isolément ou en synergie. D'où la difficulté à obtenir des résultats facilement interprétables.
2. On peut cependant dire que les fruits et légumes protègent de façon convaincante contre les cancers des voies aéro-digestives supérieures et de l'estomac. On peut également dire, pour le cancer du poumon, qu'ils interfèrent avec le tabac pour diminuer en partie le très fort risque attaché au tabagisme. Les anti-oxydants des fruits et légumes expliqueraient en grande partie leur action, associés à d'autres micro-constituants, tels les composés phénoliques et les folates.
3. Les légumes (plus que les fruits, car ici ce sont surtout les fibres qui expliqueraient le mécanisme) auraient aussi un rôle dans les cancers qui sont associés à l'obésité en diminuant l'apport énergétique de l'alimentation. Ainsi, un régime riche en légumes sera généralement moins riche en lipides ou en calories "vides" : céréales raffinées pratiquement dépourvues de fibres et autres micro-constituants, où ne reste que l'amidon. En effet, ces autres micro-constituants, fibres, vitamines et phyto-œstrogènes ont chacun des potentialités anti-carcinogéniques.
4. Enfin, même si les modifications de risque des cancers liés à l'alimentation sont relativement faibles, étant donné que tout un chacun s'alimente, une prévention des cancers basée sur l'alimentation reste un objectif extrêmement important.

Pour approfondir

Histoire naturelle du cancer

L'initiation de la cancérogenèse correspond à une mutation d'un gène cellulaire induite par un carcinogène environnemental responsable d'une agression de type physique comme les radiations ionisantes, de type chimique, comme le tabac, ou d'origine endogène comme le stress oxydatif, lié à une inflammation chronique (cas de l'amiante). Il est fréquent que le carcinogène chimique soit un procarcinogène et nécessite l'activation des enzymes de phase I (cytochromes) pour devenir un carcinogène à part entière. Ainsi muté, l'ADN peut sortir du processus cancérigène grâce aux enzymes de réparation de l'ADN, aux défenses antioxydantes, quand le stress oxydatif est impliqué, aux enzymes de phase II (glutathion transférases) capables de détoxifier les carcinogènes.

Ces enzymes sont caractérisées par un polymorphisme génétique qui entraîne des différences de susceptibilité aux facteurs environnementaux, de telle sorte que les sujets présentant un allèle mutant entraînant une hyperactivité enzymatique des cytochromes, ou au contraire une délétion au niveau de enzymes de phase II, seront plus susceptibles aux facteurs environnementaux, et notamment aux risques mutagènes apportés par l'alimentation comme la production d'amines hétérocycliques à partir des protéines de la viande longuement chauffées à haute température ou la présence d'une contamination par un xénobiotique (DDT, PCBs). Certains micro-constituants des fruits et légumes (composés phénoliques, isothiocyanates, glucosinolates) interfèrent avec ces activités modifiant l'effet de la susceptibilité génétique et du facteur environnemental cancérigène.

L'étape de promotion comporte la mise en place de la signalisation cellulaire pour la synthèse des facteurs de croissance (le rôle d'espèces actives d'oxygène dans cette fonction suggère ici aussi un rôle pour le stress oxydatif), l'utilisation d'hormones se comportant comme des facteurs de croissance au travers de récepteurs spécifiques. Un événement génétique (perte des gènes répresseurs, par exemple) ou épigénétique (hypo ou hyperméthylation de l'ADN) sera nécessaire pour que cette prolifération, qui peut être contenue (tumeur bénigne, dysplasie), devienne incontrôlée et passe au stade de néoplasie.

Au stade de néoplasie, la croissance tumorale peut être négativement régulée par certains acides gras (acide α -linoléique notamment, 18:3 n-3), qui entraîne la mort cellulaire, très probablement par apoptose. On rapproche de cette observation le potentiel effet protecteur du poisson gras (bleu) qui serait dû à la proportion d'acides gras fortement poly-insaturés de la série n-3 contenue dans leur chair. Mais de fortes doses d'antioxydants vont s'opposer à cette mort programmée de cellules comportant des aberrations génétiques. On sait en effet que l'action du produit du gène bcl-2 qui inhibe l'apoptose peut être obtenue par l'utilisation d'antioxydants.

Lors de la progression tumorale vers les métastases, on trouvera encore l'effet de l'alimentation sur la synthèse des facteurs de croissance, mais aussi des effets particuliers, telle, par exemple, la protection par composés phénoliques contre l'angiogénèse.

Effet des antioxydants

On a rapproché très tôt l'effet protecteur des fruits et légumes de celui des antioxydants, caroténoïdes, vitamine C, vitamine E. Ceci est probablement vrai, notamment pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, du poumon et de l'estomac. Il est intéressant de noter que la tomate, qui contient un grand nombre d'antioxydants (vitamines C et E, caroténoïdes, acides phénoliques) plus des folates dont on connaît l'interaction avec le risque cancérigène de l'alcool, a été trouvée régulièrement protectrice dans ces cancers liés au tabac (stress oxydatif) et à l'alcool. Par contre, elle ne semble pas avoir d'effet sur les autres cancers, alors que d'autres légumes, telles les carottes, qui contiennent des lignanes (phyto-œstrogènes), ont été montrées protectrices vis-à-vis du cancer du sein dans plusieurs études.

Le rôle de la vitamine C paraît probable dans la protection contre le cancer de l'estomac. Le rôle de la vitamine E est moins clairement démontré, il y aurait peut-être une protection contre le cancer de la prostate.

Le cas du β -carotène paraît plus complexe. On a régulièrement montré en effet que les personnes consommant moins de β -carotène ou en ayant des taux faibles dans le plasma présentaient un risque élevé de développement du cancer du poumon. On en a déduit que le β -carotène était hautement protecteur vis-à-vis de ce cancer et on a mis en place trois études d'intervention utilisant des suppléments de β -carotène à forte dose (20 à 30 mg/jour).

Dans deux études conduites, l'une en Finlande, l'autre aux USA, les sujets supplémentés ont présenté significativement plus de cancers que les sujets prenant le placebo, dans la troisième, le β -carotène n'a eu aucun effet. Comment expliquer ces résultats contradictoires entre l'épidémiologie et les études expérimentales humaines ?

Tout d'abord conclure que parce que le β -carotène plasmatique est bas chez les sujets qui vont développer un cancer indique qu'il est protecteur est probablement une déduction hâtive, car le β -carotène peut être seulement un marqueur d'exposition au carcinogène environnemental, soit qu'il soit consommé lors de l'agression oxydative, soit qu'il soit plus rapidement métabolisé en vitamine A. En effet, certains de ces carcinogènes chimiques activent les cytochromes entrant dans la synthèse de vitamine A à partir des caroténoïdes pro-vitamine A.

Le β -carotène peut aussi simplement être le marqueur de la consommation de fruits et légumes contenant d'autres micro-constituants qui sont, eux, les composés actifs et ne sont pas repérés, car ils ne sont pas répertoriés dans les tables de composition. Ces deux hypothèses peuvent expliquer l'absence d'effet, mais pas l'augmentation du risque. Pour cela, il faut invoquer l'histoire naturelle du cancer. En effet, dans l'étude finlandaise, les sujets recrutés étaient des gros fumeurs, dans l'étude américaine, soit des gros fumeurs, soit des sujets ayant été professionnellement exposés à l'amiante. Dans les deux cas, on peut penser que le processus de cancérogenèse était initié au niveau de certaines cellules bronchiques. Or, le mécanisme d'action des antioxydants suggère qu'ils jouent un rôle majeur au niveau de l'initiation. Donc, on peut penser que la "fenêtre" d'action du β -carotène était dépassée. Au contraire, au stade de promotion, et en présence du maintien des carcinogènes (les sujets ont continué à fumer) et à forte dose, il peut avoir un effet pro-oxydant, donc favorisant la synthèse des facteurs de croissance. Au stade de croissance tumorale, à forte dose, il pourrait favoriser cette croissance en la protégeant d'une régulation éventuelle apoptotique, comme cela a été montré pour la vitamine E. Le fait que l'on ne retrouve pas cet effet aggravant dans la troisième étude, qui ne comportait que 10 % de fumeurs parmi les participants, souligne bien l'importance de cet effet "fenêtre" dans la relation alimentation/cancer.

Synthèse et régulation de l'IGF-1

Le syndrome d'insulino-résistance s'accompagne d'une augmentation du taux de l'IGF-1 qui résulte d'une augmentation de la synthèse, mais aussi d'une altération de la régulation avec notamment diminution de sa protéine liante (IGFBP-3) résultant en une augmentation des taux d'IGF-I.

Dans le syndrome d'insulino-résistance, les effets de l'IGF-1 sont renforcés par les taux élevés d'insuline qui présente une certaine affinité pour le récepteur de l'IGF-I.

Par ailleurs, l'IGFBP-3 serait un médiateur de l'effet suppresseur de la p53, donc sa diminution dans ce syndrome favoriserait aussi la prolifération tumorale.

Il faut revenir sur le cancer du sein, car la relation à l'obésité abdominale concerne essentiellement le cancer en post-ménopause. En effet, l'obésité (plutôt du type gynoïde, en poire) diminue le risque de cancer du sein chez la femme jeune, par un mécanisme lié à l'altération du métabolisme hormonal, mais une grande taille augmente le risque. On peut retrouver là une possible association avec l'IGF-I au travers de sa relation à l'hormone de croissance (GH). On sait que l'apport protéique et

calorique stimule la GH endogène, qui à son tour induira une augmentation de synthèse de l'IGF-1. Mais de la même façon, l'apport exogène de GH induira des taux élevés de IGF-1 dans la circulation. Cet apport exogène peut être d'origine thérapeutique ou, comme le suggèrent des auteurs américains pour leur pays, de la contamination du lait de vache par de la GH bovine recombinante qui est injectée aux vaches pour augmenter la production de lait.

Pour en savoir plus

Alimentation et Cancers. Évaluation scientifique. Eds Decloitre, Collet-Ribbing, Riboli, Eds, Tec-Doc Lavoisier, Paris, 1996.

Alimentation Méditerranéenne et Santé, Actualités et perspectives. Ed. Agropolis. John Libbey, Paris, 2000.