

CONSOMMATION DE VIANDE ET CANCER COLORECTAL CHEZ L'HOMME : UNE REVUE DE L'EPIDEMIOLOGIE ET DES MECANISMES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2002
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Valérie, Catherine, Hélène HALLÉ

Née, le 30 janvier 1977 à Luxembourg-Ville (LUXEMBOURG)

Directeur de thèse : M. le Professeur Denis CORPET

JURY

PRESIDENT :
M. Roland BUGAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Denis CORPET
M. Patrick VERWAERDE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Table des matières

<u>Table des matières</u>	2
<u>Introduction</u>	6
<u>Première partie: La viande</u>	7
I. <u>Les protéines</u>	7
1. <u>Classification</u>	7
a. <u>Les protéines d'origine animale</u> :	7
b. <u>Les protéines d'origine végétale</u> :	8
2. <u>Rôles</u>	8
3. <u>Besoins</u>	8
4. <u>Apports</u>	9
II. <u>Les lipides</u>	10
1. <u>Classification</u>	10
2. <u>Rôles</u>	10
3. <u>Besoins</u>	11
4. <u>Apports</u>	11
III. <u>Les minéraux</u>	12
1. <u>Type de minéraux</u>	12
2. <u>Le fer</u>	12
IV. <u>Les vitamines</u>	15
V. <u>Transformation de la viande</u>	15
1. <u>Les modes de cuisson</u>	15
a. <u>Rôtir</u>	15
b. <u>Griller</u>	16
c. <u>Frir</u>	16
d. <u>Braiser</u>	16
e. <u>Cuisson au micro-ondes</u>	17
2. <u>Effets de la cuisson sur la viande</u>	17
3. <u>Viandes transformées</u>	19
a. <u>Salaisons</u>	19
b. <u>Denrées fumées</u>	21
VI. <u>Consommation</u>	22
1. <u>Evolution de la consommation de viande en France</u>	22
2. <u>Les évolutions mondiales</u>	23
VII. <u>Conclusion</u>	24
<u>Deuxième partie : cancérogenèse</u>	26
I. <u>Modèle général de cancérogenèse</u>	26
1. <u>Phase d'initiation</u>	27
a. <u>Altérations de séquences spécifiques</u>	27
b. <u>Interaction cancérigène-organisme</u>	27
c. <u>Réparation</u>	28
2. <u>Phase de promotion</u>	28
3. <u>Phase de progression et d'invasion</u>	30
II. <u>Cancer colorectal</u>	30
1. <u>Anatomie</u>	30
2. <u>Rôles</u>	30
3. <u>Pathologie</u>	31

4.	<u>Prédisposition familiales</u>	32
a.	<u>Familles FAP</u>	32
b.	<u>Famille HNPCC</u>	32
III.	<u>Modèle moléculaire de cancérogenèse colique</u>	33
1.	<u>Mise en évidence de mutations successives</u>	33
2.	<u>Formes d'instabilité génomique</u>	34
a.	<u>Instabilité chromosomique</u>	34
b.	<u>Instabilité des microsatellites</u>	35
IV.	<u>Modèles animaux</u>	36
1.	<u>Place des expérimentations animales en cancérogenèse</u>	36
2.	<u>Modèle animal de cancer du colon</u>	37
3.	<u>Modèle Min</u>	37
4.	<u>Cancérogenèse expérimentale</u>	38
V.	<u>Conclusion</u>	39
	<u>Troisième partie : Etudes épidémiologiques</u>	40
I.	<u>Mise en place, intérêts et défauts des études épidémiologiques</u>	40
1.	<u>Méthodes utilisées en épidémiologie</u>	40
	<u>Rétrospective</u>	40
a.	<u>Etudes de cohorte</u>	40
b.	<u>Etudes transversales</u>	41
c.	<u>Etudes cas-témoins</u>	41
2.	<u>Epidémiologie du cancer et nutrition</u>	42
a.	<u>Nutriments et groupes alimentaires</u>	42
b.	<u>Variations dans l'alimentation</u>	43
3.	<u>Méthodes d'estimation de l'alimentation</u>	44
a.	<u>Rappel alimentaire récent (rappel des 24 h)</u>	44
b.	<u>Questionnaires de fréquence alimentaire</u>	44
c.	<u>Détermination de l'alimentation sur une séquence spacio-temporelle</u> <u>passée</u>	44
4.	<u>Conclusion</u>	44
II.	<u>Situation actuelle du cancer colorectal</u>	45
1.	<u>Situation actuelle en France</u>	45
2.	<u>Evolution au cours des 40 dernières années</u>	45
III.	<u>Habitudes alimentaires et cancer colorectal</u>	46
1.	<u>L'alimentation vue dans son ensemble</u>	47
a.	<u>Sujets végétariens</u>	47
b.	<u>Alimentation et polypes du colon</u>	48
2.	<u>Rôle du type de viande consommée</u>	48
a.	<u>Rapport viande rouge sur viande blanche</u>	63
b.	<u>Viande rouge</u>	69
c.	<u>Viande blanche</u>	69
d.	<u>Viande traitée</u>	70
e.	<u>Viande et graisse</u>	70
3.	<u>Propositions justifiant d'une non association systématique entre viande et cancer</u> <u>colorectal</u>	71
a.	<u>Etudes épidémiologiques</u>	71
b.	<u>Corrélation entre études épidémiologiques et recherches menées en</u> <u>laboratoires</u>	72
4.	<u>Conclusion</u>	73

<u>Quatrième partie: discussion sur les mécanismes par lesquels les viandes pourraient augmenter le risque de cancer colorectal</u>	76
I. <u>Amines hétérocycliques</u>	76
1. <u>Définition</u>	76
2. <u>Origine</u>	76
a. <u>Réaction de Maillard</u>	77
b. <u>Lieu de formation</u>	77
c. <u>Facteurs influençant la formation</u>	79
3. <u>Mode d'action</u>	79
4. <u>Exposition</u>	81
5. <u>Evaluation du risque</u>	81
a. <u>Etudes épidémiologiques</u>	81
b. <u>Sensibilité individuelle</u>	82
6. <u>Conclusion</u>	83
II. <u>N-nitrosamines</u>	83
1. <u>Définition</u>	83
2. <u>Origine</u>	84
a. <u>Des substrats de nitrosation:</u>	84
b. <u>Des agents nitrosants :</u>	84
c. <u>Des composés nitrosés (NOC ou N-nitroso compouds)</u>	84
3. <u>Mise en évidence</u>	85
a. <u>Des composés volatiles</u>	85
b. <u>Des autres composés</u>	85
4. <u>Mode de formation des NOC</u>	85
a. <u>Réaction de nitrosation</u>	85
b. <u>Lieu de formation</u>	86
c. <u>Rôle de la viande</u>	86
d. <u>Catalyseurs et inhibiteurs</u>	87
e. <u>Action de l'amidon</u>	87
5. <u>Mode d'action des NOC</u>	87
a. <u>Formation du composé actif</u>	87
b. <u>Interaction avec l'ADN</u>	89
6. <u>Exposition</u>	89
a. <u>La viande</u>	90
b. <u>Les produits de la mer</u>	90
c. <u>Tenue à la cuisson</u>	92
7. <u>Evaluation du risque</u>	92
a. <u>Sensibilité de l'homme</u>	92
b. <u>Etudes épidémiologiques</u>	93
8. <u>Conclusion</u>	94
III. <u>Graisses et acides biliaires</u>	94
1. <u>Etudes épidémiologiques</u>	94
2. <u>Métabolisme des acides biliaires</u>	94
3. <u>Acides gras et cancer du colon</u>	95
a. <u>Induction d'une résistance à l'insuline</u>	95
b. <u>Effets cancérigènes per se</u>	95
4. <u>Mécanisme d'action des acides gras par intervention des acides biliaires</u>	96
a. <u>Augmentation des acides biliaires</u>	96
b. <u>Cytotoxicité</u>	97
c. <u>Rôle de l'environnement colique</u>	98

d. Inhibition de l'apoptose	99
5. Conclusion	99
IV. Fer	100
1. Apports	100
2. Etudes épidémiologiques	100
3. Cancérogenèse expérimentale	100
4. Mécanismes	101
5. Fer libre	101
6. Rôle de l'hème	102
7. Conclusion	104
V. Conclusion	104
Conclusions	105
Annexe 1	89
Annexe 2	90
Références bibliographiques	91

Introduction

Les cancers sont des maladies qui font peur, qui touchent les pays riches et pauvres, les jeunes et les vieux, selon diverses modalités : il existe des cancers plutôt « des pays pauvres » (col de l'utérus, estomac) et des cancers plutôt « de riches » (colon, prostate). Selon son appartenance à telle ou telle zone géographique, un être humain n'aura pas du tout la même probabilité de développer un cancer, ou d'autres maladies liées au mode de vie. Par exemple, dans le centre de la Chine rurale, il y a 1 % de diabétiques, contre une personne de 60 ans sur quatre à Shanghaï, où l'on vit à l'occidentale. L'amélioration de la qualité de vie, de l'hygiène et de la médicalisation dans les pays développés permet de faire diminuer fortement la mortalité par certains cancers. Cependant, pour le cancer colorectal par exemple, les cas sont rares dans les pays pauvres, et légion dans les pays riches. De plus, il a été remarqué que des populations migrant d'un pays en voie de développement, caractérisé par une faible incidence de certains cancers, vers des pays occidentalisés développaient, en quelques décennies, des pathologies (dont le cancer colorectal) en nombre égal à celui de la population d'accueil (Haenszel, 1968). Les facteurs d'environnement, au premier plan desquels l'alimentation, semblent donc jouer un rôle dans cette augmentation d'incidence. De nombreux travaux ont été menés depuis des décennies, indiquant une association épidémiologique entre l'alimentation et cancer du côlon . Il existe également une composante génétique, les personnes atteintes de formes familiales étant prédisposées au cancer colorectal, les facteurs d'environnement déterminant celles qui seront effectivement atteintes. Parmi les aliments incriminés, on retrouve les viandes rouges et les charcuteries, dont la consommation est importante dans les pays riches, au détriment de la consommation de fruits, légumes et céréales supposés protecteurs. Dans cette thèse, après avoir présenté brièvement les caractéristiques des viandes, nous envisagerons la biologie du cancer, puis nous passerons en revue les travaux effectués sur l'association épidémiologique entre une alimentation occidentale riche en viande et le risque de cancer du côlon. Enfin, nous envisagerons les mécanismes qui pourraient impliquer certaines viandes dans la promotion du cancer colorectal.

Première partie: La viande

Afin d'apporter à notre corps l'énergie nécessaire à la vie, nous devons ingérer chaque jour, et en quantité équilibrée, des macronutriments, c'est à dire protides, glucides et lipides, et des micronutriments, à savoir vitamines et minéraux.

S'il est important d'ingérer des aliments de bonne valeur nutritive, c'est à dire contenant tous les nutriments nécessaires, il faut encore que ces nutriments soient biodisponibles, donc digestibles sous une forme absorbable, et une fois absorbés, stockés ou utilisés par l'organisme.

Eau	65-75 %
Protéines	15-20 %
Lipides	10-20 %
Sels minéraux	1 %
Glycogène	1 %
Substances azotées non protéiques	1 %

Tableau 1 Composition globale de la viande

I. Les protéines

1. Classification

Les protéines de notre alimentation sont soit d'origine animale, soit d'origine végétale.

a. Les protéines d'origine animale :

Elles sont présentes dans les viandes, les oeufs, les poissons et fruits de mer, et les produits laitiers. Ces protéines sont dites de haute valeur biologique, car leur profil en acides aminés correspond ou excède les besoins du corps humain.

b. Les protéines d'origine végétale :

Elles sont apportées par les céréales (pâtes, pain, farines...), les légumes secs, et pour une faible part, les tubercules (pomme de terre). A l'inverse des protéines animales, elles sont souvent carencées en un ou plusieurs acides aminés essentiels, cependant ces produits sont complémentaires, ce qui augmente la valeur biologique du mélange : c'est le principe de complémentarité. Il faut consommer des protéines des deux origines.

2. Rôles

Les protéines (ou protides) sont des constituants essentiels de notre organisme. Elles sont indispensables pour la construction et la réparation cellulaires de notre corps et fournissent de l'énergie (1g =4.18 kcal).

Dans la nature, il existe des millions de protéines différentes mais elles sont toutes constituées par un enchaînement d'éléments de base : les acides aminés. Il n'existe que 22 acides aminés différents, la variation de leur nombre et de l'ordre dans lequel ils s'enchaînent détermine la protéine formée. Mais sur ces 22 acides aminés, 8 ne peuvent pas être fabriqués par notre corps et doivent impérativement être apportés par l'alimentation. On les appelle Acides Aminés Essentiels (AAE).Ce sont : le tryptophane, la phénylalanine, la lysine, la thréonine, la valine, la méthionine, la leucine, et l'isoleucine.

Si un seul de ces AAE vient à manquer, l'organisme ne peut pas correctement assimiler les autres. Une protéine alimentaire sera dite de bonne qualité si elle comprend tous les AAE en proportions équilibrées, ce qui permettra au corps de synthétiser les protéines qui lui sont nécessaires..

3. Besoins

Le besoin en protéines est variable selon l'état physiologique de l'individu. Il est par exemple augmenté en cas de grossesse, d'allaitement, d'activité physique importante.

L'apport quotidien recommandé en protéines est de 0,8 à 1g par kilogramme de poids corporel et par jour, bien que 0.6g/kg semble suffisant d'après les données scientifiques disponibles.

4. Apports

La teneur en protéines d'une pièce de viande oscille entre 15 et 35 % quand elle est crue, et varie bien sûr en fonction de sa teneur en eau et en graisse. (CIV, en ligne)

Telle qu'achetée en magasin, la viande contient en général moins de 20% de protéines, mais les consommateurs d'aujourd'hui ont tendance à la parer, c'est à dire à enlever les morceaux de graisse, ou la peau du poulet, ce qui fait que prête à être consommée, sa teneur en protéines est beaucoup plus forte. Une portion de 100 g de viande cuite, couvre environ 40% du besoin en protéines d'une femme de 60 kg. La viande est un aliment riche en protéines, beaucoup plus que la plupart de fruits et légumes, à l'exception des légumineuses et du soja, à la teneur exceptionnelle en protéines (voir tableau 2). Un steak haché apporte 21g de protéines, tandis qu'une pêche du même poids n'en amènera que 1 gramme (d'après tableau 4). Les différences entre viande rouge et blanche sont moins nettes, le profil en acides aminés de ces viandes n'est cependant pas identique (cf en annexe 1 le tableau 18). Par exemple, pour le même poids, de la chair de poulet rôti apportera moins de leucine, de valine et d'histidine qu'un morceau de gîte de boeuf, mais sera plus riche en acides aminés que de l'échine de porc. Il est aussi remarquable que des lentilles apporte plus de thréonine, leucine et isoleucine, de cystine et d'arginine que ce poulet rôti, confirmant l'exceptionnelle richesse en protéines de ce produit sec.

	Portion (g)	Proteines/100g (g)	protéines/portion (g)	Apports journaliers conseillés (%)
gîte de bœuf braisé	85	36,12	30,71	49
échine de porc rotie	85	27,84	23,66	38
jarret de mouton roti	85	28,3	24,05	38
jarret de veau grillé	85	36,16	30,74	49
blanc de poulet roti	85	31,02	26,68	42
lait entier	244	3,29	8,03	13
riz blanc cuit	102	2,69	2,74	4
brocoli vapeur	78	2,97	2,32	4
lentilles crues (cuites)	80	24 (8)	19,2 (6,4)	31 (10)
pois chiches crus (cuits)	80	18 (9)	14,4 (7,2)	24 (12)
soja jaune sec	100	35	35	57

Tableau 2 :Teneur en protéines de quelques aliments (d'après Kinsma, 1994)

II. Les lipides

1. Classification

Les lipides sont présents dans la grande majorité des aliments naturels ou transformés, ils ont pour caractéristique d'être solubles dans les solvants organiques et insolubles dans l'eau.

Les lipides alimentaires sont représentés par les glycérides, essentiellement les triglycérides (1 molécule de glycérol + 3 acides gras) les phospholipides (un glycérol estérifié par deux acides gras et un composé phosphate) et les stérols.

. Les acides gras peuvent être saturés, mono-insaturés ou poly-insaturés. Les propriétés physiques et nutritionnelles des acides gras dépendent :

- de la longueur de leur chaîne,
- de leur degré d'insaturation,
- de leur isomérisation.

2. Rôles

Souvent considérés comme simple source d'énergie (1 g de lipides = 9 kcalories soit 37,7 kJoules), les lipides remplissent d'autres fonctions importantes. Les lipides fournissent et/ou véhiculent les vitamines liposolubles. Les lipides sont également une source quasi-unique d'acides gras essentiels. Ils sont dits essentiels car vitaux à l'organisme qui ne sait pas les synthétiser. On compte seulement deux acides gras essentiels qui sont :

- l'acide linoléique (18:2-n-6)
- l'acide alpha-linolénique (18:2-n-3)

Les acides gras en n-6 interviennent dans la plupart des fonctions physiologiques. Ils jouent un rôle structurel au sein des membranes cellulaires et sont à l'origine des prostaglandines biologiquement actives dans la régulation du métabolisme cellulaire.

Les acides gras en n-3 jouent un rôle plus spécifique dans les fonctions visuelles et cérébrales. Puisque l'organisme ne sait pas synthétiser ces deux familles d'acides gras essentiels, ils devront obligatoirement être apportés par les aliments pour assurer la couverture de nos besoins.

3. Besoins

Les lipides doivent représenter 30 à 35 % de l'Apport Energétique Total (AET) par jour. Or à ce jour, en France, nous sommes plus près de 42 % de l'AET que des 30 à 35 % recommandés. C'est pour cette raison que très souvent, il est conseillé de limiter la consommation de lipides. Par exemple, un individu moyen consommant 2 500 Kcal/jour devra apporter 30 % de sa ration sous forme lipidique, soit 750 kcal. Par conséquent, 1 g de lipides apportant 9 Kcal, cet individu devra consommer journalièrement 84 g de lipides environ. Outre cet aspect quantitatif, il faut également être attentif à la qualité des lipides.

A titre préventif, on recommande un certain équilibre entre les trois catégories d'acides gras :

- 1/3 d'acides gras saturés (ou ¼)
- 1/3 d'acides gras mono-insaturés (ou ½)
- 1/3 d'acides gras poly-insaturés (ou ¼)

4. Apports

La teneur en lipides des viandes est très variable selon l'espèce et le morceau considéré. Les viandes rouges contiennent de 10 à 40% de lipides, cependant, une fois parée on obtient plutôt des valeurs inférieures à 20%.

La plupart des morceaux de boeuf contiennent moins de 15 % de matière grasse une fois parés. Le veau, quant à lui, varie de 2 à 15 %, l'agneau apporte entre 10 et 25 % de lipides.

Les acides gras saturés présents dans la viande de boeuf ne représentent jamais plus de 50 %. Ainsi, 100 g de rumsteck de boeuf cuit apportent 10 % de lipides, dont 43 % d'acides gras saturés, 45 % d'acides gras mono-insaturés et 7% de poly-insaturés (d'après CIV).

Quant à l'apport de cholestérol par la viande de boeuf, il reste raisonnable, puisqu'il oscille entre 50 et 80 mg pour 100 g de viande cuite.

Globalement, la viande blanche et le poisson (à part les poissons très gras) sont moins riches en graisses que la viande rouge, mais plus que les fruits et légumes (voir tableau 3)

	Portion (g)	Lipides/100g (g)	Lipides/portion (g)	Apports journaliers conseillés (%)	Lipides saturés/portion (g)	Apports journaliers conseillés (%)
gite de bœuf braisé	85	5,8	4,93	8	1,78	9
échine de porc rotie	85	15,29	13	20	4,57	23
jarret de mouton roti	85	7,74	6,58	10	2,31	12
jarret de veau grillé	85	6,33	5,38	8	2,19	11
blanc de poulet roti	85	3,57	3,07	5	0,92	5
lait entier	244	3,34	8,03	12	5,02	25
riz blanc cuit	102	0,28	0,29	0	<1,1	0
brocoli vapeur	78	0,28	0,22	0	<0,1	0
orange crue	131	0,12	0,16	0	<0,1	0

Tableau 3: Teneur en lipides de quelques aliments (d'après Kinsma, 1994)

III. Les minéraux

Les minéraux peuvent avoir un rôle spécifique ou complémentaire les uns par rapport aux autres. Ils interviennent dans différents processus : croissance, entretien, régulation, équilibres divers...

1. Type de minéraux

On distingue deux catégories de minéraux :

- **les sels** : ils sont quantitativement importants.

Ce sont : le calcium, le phosphore, le sodium, le potassium, le magnésium.

- **les oligo-éléments** ou éléments trace : il s'agit du fer, de l'iode, du zinc, du sélénium, du fluor, du cuivre, du chrome.

Tous ces sels minéraux et oligo-éléments sont présents dans une alimentation diversifiée, couvrant ainsi l'ensemble de nos besoins.

2. Le fer

Le fer est un oligo-élément qui entre principalement dans la constitution de l'hémoglobine. Il entre aussi dans la constitution de nombreuses enzymes, et est ainsi impliqué dans des

fonctions aussi fondamentales que le développement cérébral, les capacités physiques, l'immunité.

Le métabolisme du fer s'effectue presque en circuit fermé, puisque l'organisme recycle une partie du fer contenu dans les hématies. Il existe des situations physiologiques qui occasionnent des besoins plus importants. C'est notamment le cas des hémorragies menstruelles, de la croissance (enfance, femme enceinte et allaitante..). Une carence en fer peut entraîner une anémie, dite ferriprive. Les besoins journaliers les plus importants concernent les femmes en âge de procréer : 18mg/j (environ 10mg pour un homme). La source de fer la plus importante est le boudin noir (22mg/100g), les pièces riches en sang (foie d'agneau : 14mg/100g, viandes rouges : 2mg/100g) et les fruits de mer (palourdes : 8mg/100g).

L'absorption du fer est directement liée à la forme chimique sous laquelle il se trouve dans les aliments, et aussi au niveau de réserves de l'organisme.. En effet, il existe deux formes de fer dans les aliments, qui n'ont pas du tout la même biodisponibilité.

- le fer "**héminique**"

uniquement présent dans les viandes et les poissons, présente une relativement bonne biodisponibilité puisque son absorption est de l'ordre de 15 à 25%.

- le fer dit "**non héminique**"

constitue la totalité du fer retrouvé dans les végétaux, les oeufs, les produits laitiers. L'absorption du fer non héminique est très faible, de l'ordre de 2 à 5%.

Des facteurs comme les tanins (thé, café par exemple) ou les phytates vont en effet inhiber, l'absorption du fer non héminique, alors que d'autres comme la vitamine C vont la faciliter.

A titre d'exemple, 100 g de viande de boeuf (cuite) permettent de couvrir entre 22 et 44% des apports recommandés pour un homme, et entre 13 et 25% des apports recommandés pour une femme.

produit	poids (g)	eau (%)	énergie (kcal)	protéines (g)	graisses (g)	acides gras saturés(g)	mono ins (g)	polyins (g)	chol (mg)	glucides (g)	calcium (mg)	phosphore (mg)	fer (mg)	potassium (mg)	sodium (mg)	vitamine A (UI)	Thiamine (mg)	niacine (mg)	vit C (mg)
Biere	360	92	150	1	0	0	0	0	0	13	14	50	0,1	115	18	0	0,02	1,8	0
Vin de table rouge	102	88	75	0	0	0	0	0	0	3	8	18	0,4	113	5	0	0	0,1	0
Thé non sucré8 FL OZ "	241	100	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	0	61	1	0	0	0,1	0
Camembert 1 portion	38	52	115	8	9	5,8	2,7	0,3	27	0	147	132	0,1	71	320	350	0,01	0,2	0
Feta 1 OZ	28,4	55	75	4	6	4,2	1,3	0,2	25	1	140	96	0,2	18	316	130	0,04	0,3	0
Lait entier 1 tasse	244	88	150	8	8	5,1	2,4	0,3	33	11	291	228	0,1	370	120	310	0,09	0,2	2
yaourt entier 8 OZ	227	88	140	8	7	4,8	2	0,2	29	11	274	215	0,1	351	105	280	0,07	0,2	1
œuf cru entier,1	50	75	75	6	5	1,6	1,9	0,7	213	1	25	89	0,7	60	63	320	0,03	0	0
œuf au plat,1	46	69	90	6	7	1,9	2,7	1,3	211	1	25	89	0,7	61	162	390	0,03	0	0
hareng saur 3 OZ	85	59	190	17	13	4,3	4,6	3,1	85	0	29	128	0,9	85	850	110	0,04	2,8	0
saumon en boîte 3 OZ	85	71	120	17	5	0,9	1,5	2,1	34	0	167	243	0,7	307	443	60	0,03	6,8	0
saumon fumé 3OZ	85	59	150	18	8	2,6	3,9	0,7	51	0	12	208	0,8	327	1700	260	0,17	6,8	0
pomme crue, 1	138	84	80	0	0	0,1	0	0,1	0	21	10	10	0,2	159	0	70	0,02	0,1	8
pêche, 1	87	88	35	1	0	0	0	0	0	10	4	10	0,1	171	0	470	0,01	0,9	6
carottes rapées 1 tasse	110	88	45	1	0	0	0	0,1	0	11	30	48	0,6	355	39	30940	0,11	1	10
carottes cuites 1 tasse	156	87	70	2	0	0,1	0	0,1	0	16	48	47	1	354	103	38300	0,05	0,8	4
pain blanc,1 tranche	454	37	1210	38	18	5,6	6,5	4,2	0	222	572	490	13	508	2334	0	2,13	17	0
bœuf cuit entier3 OZ	85	43	325	22	26	10,8	11,7	0,9	87	0	11	163	2,5	163	53	0	0,06	2	0
idem dégraissé 2,2 OZ	62	53	170	19	9	3,9	4,2	0,3	66	0	8	146	2,3	163	44	0	0,05	1,7	0
bœuf haché, grillé 3 OZ	85	56	230	21	16	6,2	6,9	0,6	74	0	9	134	1,8	236	65	0	0,04	4,4	0
corned beef en boîte 3 OZ	85	59	185	22	10	4,2	4,9	0,4	80	0	17	90	3,7	51	802	0	0,02	2,9	0
cotelette d'agneau braisée 2,2 OZ	63	44	220	20	15	6,9	6	0,9	77	0	16	132	1,5	195	46	0	0,04	4,4	0
idem dégraissé 1,7 OZ	48	49	135	17	7	2,9	2,6	0,4	59	0	12	111	1,3	162	36	0	0,03	3	0
bacon fumé cuit 3 tranches	19	13	110	6	9	3,3	4,5	1,1	16	0	2	64	0,3	92	303	0	0,13	1,4	6
jambon fumé roti 2,4 OZ	68	66	105	17	4	1,3	1,7	0,4	37	0	5	154	0,6	215	902	0	0,46	3,4	0
jambon fumé roti en boîte 3 OZ	85	67	140	18	7	2,4	3,5	0,8	35	0	6	188	0,9	298	908	0	0,82	4,3	19
cotelette de porc poelée 2,4 OZ	67	54	180	19	11	3,7	4,8	1,3	72	0	3	178	0,7	305	57	10	0,84	4	0
jambon blanc roti 2,5 OZ	72	60	160	20	8	2,7	3,6	1	68	0	5	202	0,8	269	46	10	0,5	3,6	0
saucisse de Francfort cuite,1	45	54	145	5	13	4,8	6,2	1,2	23	1	5	39	0,5	75	504	0	0,09	1,2	12
salami cuit 2 tranches	57	60	145	8	11	4,6	5,2	1,2	37	1	7	66	1,5	113	604	0	0,14	2	7
cotelette de veau braisée 3 OZ	85	60	185	23	9	4,1	4,1	0,6	86	0	9	196	0,8	258	56	0	0,06	4,6	0
cotelette de veau rotie 3 OZ	85	55	230	23	14	6	6	1	109	0	10	211	0,7	259	57	0	0,11	6,6	0

Tableau 4: Composition de divers aliments (d'après USDA, www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/)

IV. Les vitamines

Ce sont des éléments non énergétiques permettant l'utilisation et la transformation des macronutriments. L'organisme ne les synthétise pas en quantité suffisante pour satisfaire ses besoins et par conséquent, elles doivent être apportées par l'alimentation. Elles présentent un caractère indispensable puisque, si l'organisme en est privé, des troubles apparaissent. Les manifestations de carences en vitamines sont d'ailleurs connues depuis des siècles. Elles participent à de nombreuses réactions biochimiques dans toutes les cellules du corps. Sans les vitamines, notre organisme ne pourrait pas profiter des éléments constructifs et énergétiques que lui fournit l'alimentation. Les mécanismes d'action de ces micronutriments sont très complexes et certains ne sont pas parfaitement connus. Les vitamines sont classées en 2 catégories :

- les vitamines hydrosolubles qui comprennent les vitamines du groupe B, au nombre de huit, ainsi que la vitamine C et K,
- les vitamines liposolubles que sont les vitamines A, D et E.

La viande constitue une bonne source de vitamines hydrosolubles, notamment en vitamine B12, mais n'est en général pas aussi riche en vitamines liposolubles que les légumes.

V. Transformation de la viande

1. Les modes de cuisson

La cuisson est un traitement thermique faisant intervenir des transferts de chaleur, de matières et des réactions physiques, chimiques, biochimiques et microbiologiques. Elle peut être effectuée selon plusieurs modalités de transfert de chaleur que sont la conduction, la convection et le rayonnement (Kinsma, 1994).

a. Rôtir

Il s'agit d'une méthode dans laquelle la chaleur est transmise à la viande par convection, dans un four à porte fermée, où la chaleur est homogène.

Il a été montré que quand le four est préchauffé à de fortes températures, (232°C par exemple) il y a plus de pertes pendant la cuisson, d'éclaboussures; la cuisson est moins uniforme et le rendement moins bon.

La viande doit être placée au centre du four et une température basse est recommandée (180°C), la cuisson désirée est obtenue en surveillant, soit la température à cœur de la pièce à cuire, soit sa couleur, ou plus approximativement d'après le temps de cuisson.

b. Griller

C'est une méthode de cuisson en chaleur sèche, qui utilise la chaleur radiante; on peut se servir pour cela d'un four possédant cette option, d'un grill électrique, ou encore d'un barbecue. Comme la chaleur ne provient que d'une seule direction, il sera nécessaire de tourner la pièce à griller.

Les pertes durant la cuisson seraient moins importantes que pour une pièce rôtie, et cela en raison d'un temps de cuisson plus court (McCrae, 1985).

La viande est placée à environ 10 cm de la source de chaleur (plus ou moins selon sa taille, et la température de la source) qui doit approcher les 200°C.

Les éclaboussures et la fumée causée par la cuisson sont dues à des températures très élevées ; on peut les réduire en augmentant la distance avec la source de chaleur, ou en réduisant la température de cuisson.

c. Frire

Les pièces de viande sont placées soit dans une poêle avec juste un peu de matières grasses, soit plongées dans un bain d'huile.

Les températures de cuisson atteignent les 180°C, les excès de matières grasses devraient être éponnés avant consommation.

d. Braiser

Il s'agit d'une méthode de cuisson durant laquelle, la viande, souvent préalablement saisie, est cuite lentement en atmosphère humide, due à l'adjonction d'eau (ou de bouillon, de sauce tomate, etc) dans un système fermé, comme une poêle couverte ou une cocotte. La

température doit atteindre les 165°C ; c'est la méthode de cuisson qui fait le plus « suer » la viande, c'est aussi le mode de cuisson qui génère le moins de pertes de graisses.

e. Cuisson au micro-ondes

La viande est chauffée par l'agitation moléculaire produite par les micro ondes.

C'est la méthode de cuisson qui produit le plus de gouttes, de plus la cuisson n'est pas toujours uniforme.

2. Effets de la cuisson sur la viande

La cuisson, qui occasionne des transferts de matières, modifie toujours la valeur alimentaire d'un aliment, état de fait dont les tables alimentaires tiennent rarement compte (alors que quasiment toutes les viandes se consomment cuites.)

La cuisson modifie l'apparence, la teneur en protéines, en eau, en vitamines, et les propriétés de texture de la viande, ainsi que son goût bien sûr les pertes se font par l'écoulement de jus et par évaporation. De plus il peut y avoir au cours de la cuisson, apparition de composés néoformés à partir de la dégradation des nutriments (notamment les nitrosamines), et apparition de composés inconnus par les synthèses biologiques, comme les amines hétérocycliques.

La chaleur produit une solubilisation du collagène, qui lors de cuisson poussée en milieu humide (pot au feu) se transforme en gélatine. Les protéines myofibrillaires et sarcoplastiques subissent une diminution de leur solubilité, et la dénaturation de la myoglobine par oxydation fait apparaitre une couleur brune.

Lorsque la température de chauffage augmente, on peut observer une diminution du contenu en groupe SH de la viande, ce qui, lors de cuisson poussée, peut provoquer la libération de H₂S. La cuisson provoque ainsi la perte d'acides aminés soufrés, qui sont essentiels, et l'apparition d'un composé toxique (Girard, 1988).

composition de la chair de poulet	unités	dans une portion de 100g de viande grillée ou frite	dans une portion de 100g de chair crue
eau	g	57,53	75,46
énergie	kcal	219	119
	kJ	918	498
protéine(n*6,25)	g	30,57	21,39
lipides	g	9,12	3,08
glucides	g	1,69	
fibres	g	0,01	
cendres	g	1,09	0,96
MINÉRAUX			
Ca	mg	17	12
Fe	mg	1,35	0,89
Mg	mg	27	25
K	mg	257	229
Na	mg	91	77
VITAMINES			
ac ascorbique	mg	0	2,3
thiamine	mg	0,085	0,073
riboflavine	mg	0,198	0,142
folacine	mg	7	7
vitamine B12	mg	0,34	0,37
vitamine A	UI	59	52
LIPIDES			
acides gras saturés, au total	g	2,46	0,79
monoinsaturés, au total	g	3,35	0,9
polyinsaturés, au total	g	2,15	0,75
cholestérol	mg	94	70
ACIDES AMINES			
thryptophane	g	0,358	0,25
thréonine	g	1,289	0,904
isoleucine	g	1,612	1,13
leucine	g	2,294	1,605
lysine	g	2,583	1,818
méthionine	g	0,844	0,592
cystine	g	0,393	0,274
phénylalanine	g	1,217	0,849
tyrosine	g	1,031	0,722
valine	g	1,516	1,061
arginine	g	1,839	1,29
histidine	g	0,947	0,664
alanine	g	1,663	1,167
acide aspartique	g	2,714	1,907
acide glutamique	g	4,632	3,204
glycine	g	1,499	1,051

Tableau 5 : Incidence de la cuisson sur la composition d'un morceau de poulet

Le pH a tendance à augmenter au cours de la cuisson, et les pertes de jus contenant des lipides, des minéraux (mais fort peu de fer) des protéines s'accompagne d'une diminution du

pouvoir de rétention de l'eau. Au total, la cuisson s'accompagne d'une diminution de la teneur en eau, en minéraux et vitamines, et une augmentation de la teneur relative en lipides et protéines : le tableau 5 compare la composition de poulet cru ou cuit et illustre ainsi les effets de la cuisson.

Chacun peut apprécier sa viande plus ou moins cuite, il existe cependant des tables permettant d'objectiver cette valeur subjective. La durée et la température à coeur de la viande permettent d'évaluer la cuisson (voir tableau 6), dans certaines études épidémiologiques, les auteurs se servent également de photographies d'aliments plus ou moins cuits pour apprécier les préférences de cuisson de leurs sujets.

	cuisson			
	bleu	à point	cuit	très cuit
Bœuf	60°C	66°C	71°C	77°C
Veau			71°C	77°C
Porc			71°C	77°C
Mouton	60°C	66°C	71°C	77°C
Poulet cuisse blanc				82°C 71°C
Poisson				80°C

Tableau 6: températures de cuisson à coeur des viandes

3. Viandes transformées

a. Salaisons

La salaison est un procédé de conservation consistant en l'incorporation de sel et divers additifs, elle est souvent associée à d'autres traitements, comme la cuisson, la séchage ou le fumage par exemple.

Le sel : il a une action bactériostatique quand il est présent à des concentrations approchant les 10%, ce qui n'est plus le cas actuellement dans les charcuteries classiques (moyenne de 3 % environ). Le sel est également un agent de sapidité qui augmente le pouvoir de rétention de l'eau (PRE) et la solubilisation des protéines musculaires ; il favorise aussi l'oxydation et le rancissement.

Les nitrates : ils sont de moins en moins employés car pour être efficaces ils doivent préalablement être réduits en nitrites, opération assez longue. Le plus utilisé reste le salpêtre, à la dose maximale de 100ppm (voir figure 1).

Les nitrites: Ils peuvent être toxiques à faible dose; pour cette raison, leur emploi se fait principalement sous forme de sel mêlé à du nitrite de sodium dosé à 0,6 %, ce qui fait qu'en cas de surdosage, le consommateur est repoussé par le goût très salé du produit.

Agent de salaison
Produit
Quantité

sel nitrité à 0,6 %
produit carné
100 ppm de nitrite

jambon sec
150 ppm de nitrite

salpêtre
saucisse sèche
100 ppm de nitrate

produits à faible teneur en sodium
100 ppm de nitrate

Figure 1: Quantité type en nitrates et nitrites des produits salés (d'après étude FAO, 1994)

Les nitrites permettent l'acquisition de la couleur caractéristique des salaisons par formation de nitrosomyoglobine, le développement de la flaveur, et de plus ils possèdent des propriétés bactériostatiques.

Il est notable qu'une partie importante des nitrites ajoutés disparaît en au cours de la fabrication et du stockage du produit salé, ce qui a encouragé des recherches au sujet de ce produit toxique. En 1956, Magee et Barnes mettent en lumière l'effet cancérigène des nitrosamines qui en proviennent, par nitrosation de composés aminés de la viande.

Une partie des nitrites semble se lier sur les groupes SH de la cystéine, et représenterait jusqu'à 15 % du nitrite utilisé ; les nitrites peuvent également intervenir avec les sucres ajoutés lors de la transformation pour former des aldéhydes, ou encore être retransformés en nitrates au cours d'une réaction autocatalytique. (Girard, 1988)

Les polyphosphates: en favorisant la liaison de l'eau aux protéines, ils permettent d'augmenter le rendement. Ils permettent le clivage de l'actomyosine en actine et myosine, qui, dissoutes par le sel, permettent d'accroître le PRE. Leur teneur dans les salaisons ne doit pas excéder 0.3 à 0.5 %.

L'acide ascorbique : son pouvoir réducteur permet la protection de la myoglobine contre l'oxydation, ceci afin de préserver la couleur du produit. Il permet aussi la réduction des nitrites, ainsi la formation de nitrosamines s'en trouve diminuée.

Les sucres : ils servent d'agent de sapidité, et de substrats pour les bactéries réduisant les nitrates en nitrites.

b. Denrées fumées

La fumaison, ou fumage, est une opération visant à soumettre une denrée à l'action de produits gazeux se dégageant de la combustion de certains végétaux. Le plus souvent en France la fumée est produite par la combustion à 300 à 500° de sciure humide de bois durs. Elle est composée de gaz (phénolacides organiques carbonyles (c'est à dire aldéhydes et cétones), hydrocarbures aromatiques polycycliques, ..) qui pénètrent dans le produit et de particules (poix, cendre, goudrons, suie, ..) qui ont tendance à se déposer en surface.

Le fumage peut s'effectuer à chaud ou à froid, il est possible d'utiliser des procédés électrostatiques ou des condensats de fumée, que l'on pourra additionner à la mûlée, injecter dans le produit, ou qui serviront à le faire tremper.

Le fumage confère une saveur et couleur caractéristique aux denrées, et en durcit la surface, mais à ces effets désirés s'ajoutent des effets parasites, comme la contamination par des hydrocarbures aromatique conférant à la fumée des propriétés cancérogènes et cocancérogènes. Fort heureusement, l'amélioration des procédés technologiques, notamment la séparation de la chambre de production et de séchage, des traitements de la fumée, ou l'emploi de fumées liquides ou condensats débarassés des hydrocarbures par des procédés d'extraction par des solvants ont permis d'éloigner ce danger, depuis déjà de nombreuses années, pour les préparations industrielles (Girard, 1988).

VI. Consommation

1. Evolution de la consommation de viande en France

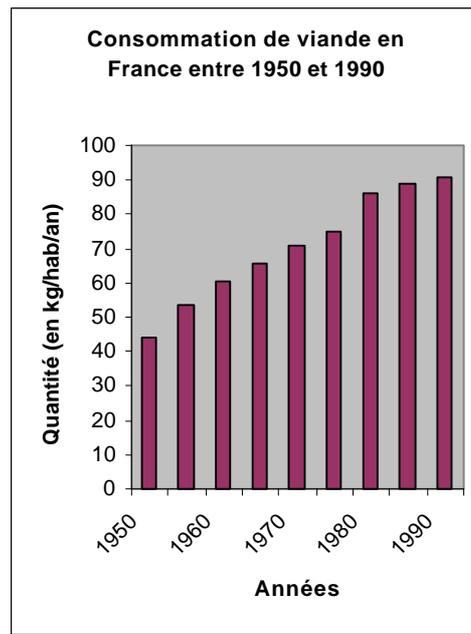
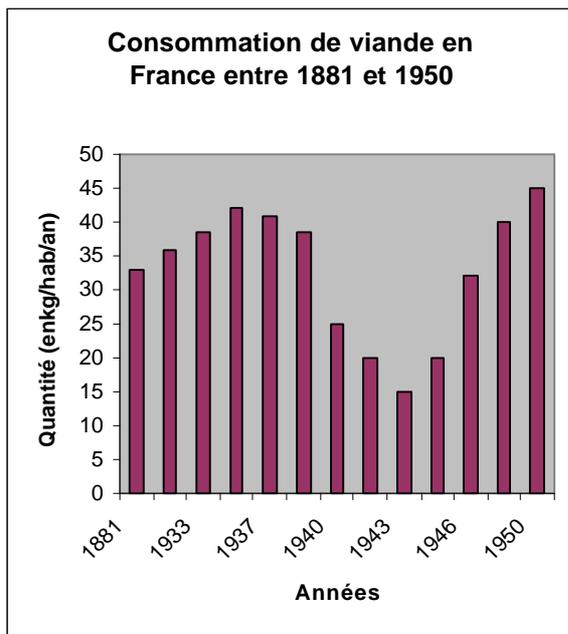
L'évolution du pouvoir d'achat et durant la 2^e moitié du 20^e siècle et l'apparition de nouveaux modes de consommation (fast food, plat cuisiné, cantines), ont profondément bouleversé les habitudes alimentaires des français. Les français consomment de plus en plus de viande, et de plus en plus de viande transformée.

Sur un siècle, la consommation de viande a augmenté de 146 % en 1950 on consomme environ environ 48.5 kg à cette date (voir figure 2).

La tendance actuelle est, sur la deuxième moitié du vingtième siècle, à une augmentation encore plus rapide de la consommation des produits carnés, tandis que certaines denrées connaissent des diminutions de consommation sensible, comme c'est le cas notamment des pommes de terre : 153kg/ an/hab en 1950 et 62 kg/an/hab en 1990 (-59%), du pain (-48%), du vin (-42%) (Insee, 1951 et 1962-93).

La consommation de produits carnés a augmenté de 105% en 40 ans, en 1990 on consomme 90.9kg/an/hab de viande (voir figure 3), et celle des produits de la mer (poissons, crustacés, coquillages) a augmenté de 123% (Collet-Ribbing, 1996).

La consommation de légumes a parallèlement augmenté de 97% ; celle de fruits de 90% ; ces deux classes d'aliments remplaçant le pain, les légumes secs et les céréales. Cette augmentation représente un progrès incontestable pour les nutritionnistes, cependant, elle est à corréler avec l'augmentation encore plus forte de la part des produits carnés, qui n'est pas forcément utile, comme nous allons le discuter plus loin.



Figures 2 et 3: évolution de la consommation de viande en France depuis 150 ans (d'après Insee, 1951 et Insee, 1962 à 1993)

2. Les évolutions mondiales

Il est notable que dans tous les pays développés, la consommation de viande a évolué de la même façon depuis 1/2 siècle, de manière plus ou moins importante ceci dit.

Elle a augmenté de façon faible pour le Royaume –Uni, les USA et la Suède (entre 9 et 20%), moyenne pour la France (+43% entre 1955 et 1988) forte en Allemagne (+74%) et monumentale en Italie (+255%).

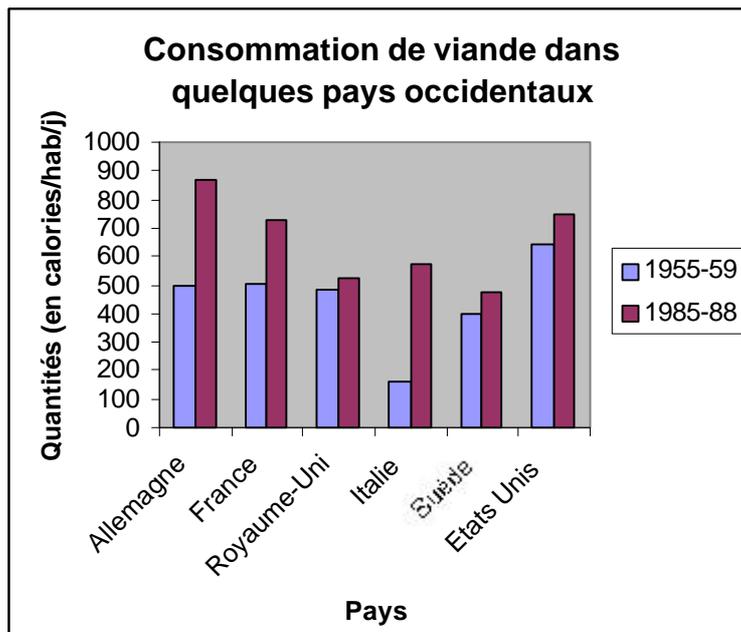


Figure 4: Niveau de consommation de viande dans quelques pays occidentaux (d'après OCDE, 1973,1981,1988,1991)

Actuellement, les Allemands sont les plus gros consommateurs de viande dans les pays de l'hémisphère nord, ils sont suivis des USA, et de la France. La viande représente 869 calories dans la ration journalière quotidienne des Allemands. L'Italie est au 4^e rang (571 cal/ha/j) ; c'est la Suède qui ferme la marche (476 cal/ hab/jour). La figure 4 illustre ce constat, il est notable que l'Italie est le pays pour lequel la consommation de viande a le plus progressé en 30 ans.

VII. Conclusion

Les produits carnés représentent une part importante de notre apport énergétique quotidien, en moyenne, un quart de la ration d'une femme adulte d'un pays occidental. Ces produits se déclinent sous de nombreuses présentations et contiennent des nutriments d'une valeur indiscutable et difficilement remplaçables. Cependant, à côté de ces qualités, ils contiennent

aussi en faible quantité des composés reconnus être nocifs, toxiques, cancérigènes ou précurseurs, les opérations de transformation pouvant aggraver cet état de fait.

Cette constatation nous amène tout naturellement à nous interroger sur notre alimentation : celle-ci, riche en viande ne pourrait elle pas être impliquée dans l'augmentation du risque de cancer du colon que connaissent actuellement les pays occidentaux, globalement le plus meurtrier après le cancer du sein chez la femme et celui du poumon et de la prostate chez l'homme en France.

Deuxième partie : cancérogenèse

Le cancer est une maladie qui est épidémiologiquement relié avec un certain mode de vie: les habitants du monde occidental présentent des tumeurs en nombre bien plus important que les habitants des PVD, du moins pour un certain nombre de pathologies : cancer du sein, de la prostate, du côlon. Si l'allongement de la durée de vie dans les pays développés peut être incriminé comme « révélateur » de ces maladies qui concernent, pour une bonne part, des adultes d'âge au moins moyen, l'environnement n'y est pas étranger non plus : le célèbre cowboy vantant les mérites d'une non moins célèbre marque de cigarettes est mort il y a bien longtemps déjà d'un cancer du poumon...

Afin de pouvoir combattre ces maladies, il est nécessaire d'en comprendre les mécanismes, et de cerner l'impact que pourraient avoir les facteurs d'environnement sur leur développement.

I. Modèle général de cancérogenèse

On admet communément que le cancer est une maladie multifactorielle, c'est à dire liée à des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux, et multiphasique, puisque son développement est un phénomène lent composé de plusieurs étapes qui peuvent coexister chez un même individu.

Ce concept de phase peut être avancé d'après des observations simples: un fumeur ne va développer un cancer du poumon qu'après de nombreuses années de tabagisme, des ouvriers exposés à l'amiante ne tombent malades que des années plus tard, les rats exposés à des cancérigènes dans le cadre d'expériences ne seront atteints, malgré les fortes doses employées, qu'après un certain laps de temps. D'autre part, on sait que chez l'homme existent des néoplasmes bénins capables d'évoluer par la suite en tumeurs malignes, c'est le cas pour les polypes du colon par exemple.

On peut donc penser qu'un évènement initial aurait des effets à distance en terme de temps, et que ces effets pourraient être modulés par l'intervention d'autres facteurs (Riboli, 1996).

1. Phase d'initiation

A partir d'une seule cellule souche, perturbée dans son fonctionnement, va se former un clône de cellules, qui auront donc hérité des altérations des mécanismes de croissance, de différenciation et de multiplication de celle-ci. Le génome de la cellule mère est donc altéré, et ceci de manière stable, et donc irréversible. Des causes naturelles et environnementales, comme les UV, les radiations ionisantes, les radicaux libres ou encore des erreurs dans le mécanisme de réplication de l'ADN peuvent y être reliées, ainsi que l'exposition à des agents cancérigènes variés (acridine, par exemple), qui peuvent être responsables de mutations induites. Selon la nature du cancérigène, on peut aboutir à la formation d'adduits, ou à des coupures, des pontages par exemple.

Spontanément chez l'homme, des mutations se produisent avec une fréquence variable, et assez faible que ce soit par délétion, insertion, inversion, translation, duplication ou substitution (Harris, 1991). Si la lésion obtenue est tolérée par les mécanismes de réparation de l'ADN et que la cellule est viable, les conséquences seront plus ou moins graves en fonction de la localisation, de l'étendue et de la nature de cette lésion.

a. Altérations de séquences spécifiques

Les altérations situées sur les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs ont des effets particulièrement critiques, en augmentant les risques d'accroissement du clône tumoral: les gènes *apc* et *dcc* par exemple, proto- oncogènes dans le cancer du colon, une fois activés par mutation, favorisent la prolifération cellulaire. La perte ou l'altération du gène de la protéine p53 (gène suppresseur de tumeur) interdit le contrôle négatif exercé sur la croissance des clônes tumoraux, comme il se fait dans un organisme sain (Weinberg, 1989).

L'apparition et la stabilisation de lésions sur les gènes sont fonction de deux facteurs: d'une part, la nature du produit cancérigène et ses capacités à être métabolisé, et d'autre part, l'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN.

b. Interaction cancérigène-organisme

Un cancérigène peut soit agir directement (par exemple, nitrosurée), soit être métabolisé dans le foie, où il subit l'action de mono oxygénases des cytochromes P450, phénomène en

principe détoxifiant mais qui peut aboutir à la formation de principes génotoxiques (cas des amines hétérocycliques, des nitrosamines), capables d'interagir avec l'ADN (Miller, 1977).

c. Réparation

Les systèmes de réparation de l'ADN sont un rempart efficace contre l'initiation des cellules: plus de 85% des lésions sont corrigées par un système fidèle d' « excision-resynthèse ». Cependant parfois intervient un mécanisme de réparation infidèle, dit système SOS, qui permet la vie cellulaire, mais en laissant subsister des lésions génomiques à l'origine de cellules initiées. L'importance des systèmes de réparation de l'ADN a été notamment étudié chez les familles HNPCC (Kinzler, 1996).

2. Phase de promotion

Les cellules initiées peuvent rester quiescentes pendant une longue période; pour proliférer il leur faut l'intervention d'autres mécanismes.

Berenblum et Shubik en 1947 introduisent la notion de cancérogenèse en deux phases. Dans leur modèle de cancérogenèse sur de la peau de souris, le DMBA, un agent cancérigène, est nécessaire mais non suffisant pour faire apparaître des tumeurs cutanées, qui n'apparaissent que lors de l'administration ultérieure et prolongée d'un autre cancérigène dit promoteur, le TPA. Ce modèle a ensuite été étendu à la cancérogenèse colique (Bruce, 1993).

Cette phase de promotion présente plusieurs caractéristiques :

- Elle est nécessairement postérieure à la phase d'initiation
- Elle peut être réversible dans les premiers stades : la suppression de l'administration de la substance promotrice peut permettre la régression des lésions précancéreuses (prévention possible ?)
- Elle est spécifique de certains organes: par exemple, le TPA est promoteur des tumeurs cutanées, mais pas des tumeurs hépatiques
- Elle nécessite une dose seuil, à l'inverse de l'initiation
- Elle englobe l'ensemble des systèmes épigénétiques qui permettent l'expression des lésions du génome.

Etapes de la cancérogenèse	Mécanismes impliqués	Interactions possibles avec l'alimentation	
		Effets pro-cancérogènes	Effets anti-cancérogènes
<p>Initiation</p> <p>=altérations génétiques stables et transmissibles → cellules initiées ◆ état irréversible</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Activation et détoxification des cancérigènes chimiques • Mutations spontanées • Mutations induites: surtout sur oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs • Altérations primaires du génome: alkylation des bases adduits à l'ADN, coupures, pontages intra- et interbrins • Aberrations chromosomiques • Réparation de l'ADN: fidèle par excision-resynthèse ou recombinaison; fautive par le système SOS 	<p>= effet mutagène ex. : contaminants alimentaires (aflatoxines, nitrosamines, amines hétérocycliques)</p>	<p>= effet anti-mutagène = effet anti-oxydant ex. : micro-constituants des fruits et légumes</p>
<p>Promotion</p> <p>=altérations épigénétiques =expansion clonale des cellules initiées → lésions précancéreuses ◆ état réversible</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation de la prolifération cellulaire • Perte de différenciation cellulaire • Perte de communication intercellulaire • Altération des mécanismes de signalisation cellulaire (protéine C-kinase, phosphorylation de protéines spécifiques, ...) • Modulation de l'expression des gènes • Action pro-oxydante des radicaux libres 	<p>= modifications hormonales ex.: graisses, alcool =effet irritant ex.: sel = effet prolifératif ex.: certains acides biliaires</p>	<p>=effet anti-oxydant = effet anti-prolifératif ex.: vitamines ? certains minéraux ? fibres alimentaires ?</p>
<p>Progression</p> <p>= altérations génétiques stables et transmissibles → tumeur maligne ◆ état irréversible</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Instabilité génomique: translocations, recombinaisons, amplification de gènes, remaniements chromosomiques • Mutation d'oncogènes et/ou de gènes suppresseurs de tumeurs 	<p>ex.: graisses</p>	<p>= effet sur les capacités immunitaires? vitamines ?</p>
<p>Invasion</p> <p>=dissémination des cellules tumorales → métastases</p>	<p>Perte d'adhésivité des cellules, capacité de migration</p>		

Tableau 7 :Schéma général de cancérogenèse (d'après Riboli, 1996)

Un certain nombre de constituants de l'alimentation semblent impliqués dans cette phase : graisses, sel par exemple (voir tableau 7). Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer que les mécanismes de régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire et ceux gérant l'expression des gènes soient perturbés au point d'entraîner la promotion de la tumeur. Parmi elles, la perturbation des mécanismes de signalisation cellulaire, et des jonctions serrées tient une bonne place.

3. Phase de progression et d'invasion

Au cours de cette phase de progression, il y a fixation irréversible des caractères de malignité et orientation vers l'état tumoral. Elle est caractérisée par un grand nombre de remaniements du matériel génétique, et même des mutations au niveau des systèmes clés que sont les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

Au cours de la phase d'invasion, les cellules tumorales disséminent dans l'organisme, et la tumeur peut métastaser.

II. Cancer colorectal

1. Anatomie

Le colon est la portion intestinale (gros intestin) comprise entre la valvule iléo-cæcale et le rectum, elle est topographiquement divisée en quatre parties : colon ascendant ou droit qui forme dans sa partie inférieure un renflement (le cæcum), colon transverse, colon descendant ou gauche, et colon sigmoïde rattaché au rectum. Il mesure environ 1.5 mètres.

Il est composé de tuniques : la séreuse péritonéale permettant le glissement sur les organes adjacents, la musculuse circulaire permettant les mouvements et la muqueuse assurant les échanges. Elle comporte peu d'entérocytes à plateau strié et beaucoup de cellules caliciformes à mucus, ou cellules gobelet. Elle contient une flore à l'origine de fermentations.

2. Rôles

L'épithélium comporte des cellules caliciformes, qui produisent du mucus, et des cellules à bordure en brosse qui assurent la résorption de l'eau notamment. Il absorbe activement le

sodium et passivement le potassium, une pompe permet l'entrée du chlore en échange de bicarbonates. L'eau est absorbée, en suivant les échanges ioniques. Les acides gras volatils produits par la fermentation colique sont également absorbés.

La musculaire présente des bourrelets, les *haustrae*. Les matières fécales avancent dans le colon grâce à des ondes de contraction, ou haustration. Quelques fois par jour, des mouvements de masse, plus forts, permettent de faire avancer ces matières sur de longues distances. Le nerf pneumogastrique a une action stimulatrice, et le nerf sympathique une action inhibitrice. Une représentation schématique du colon est présentée dans la figure 5.

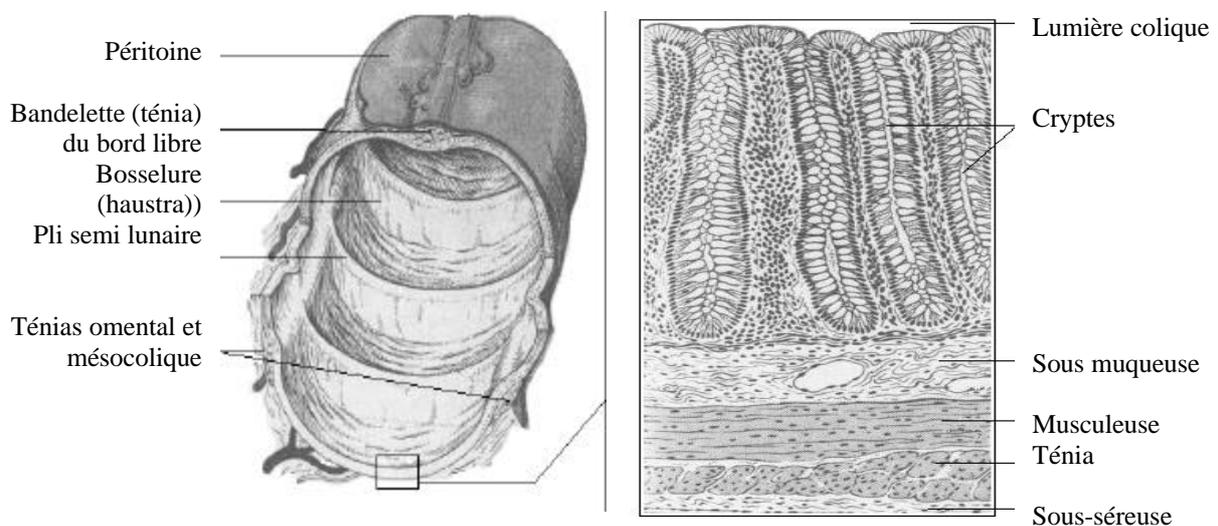


Figure 5 : Structure anatomique et histologique d'une portion de colon ascendant

3. Pathologie

En France, on note environ 26 000 nouveaux cas de cancer colorectal par an ; 13% des tumeurs siègent dans le cæcum, 12% dans le colon ascendant, 10% dans le colon transverse, 11% dans le colon descendant, et 30% dans le rectum. Peu d'avancées thérapeutiques ont été notées ces dernières années, cependant, dans des conditions favorables, la chirurgie permet une survie à 5 ans de 96% (tumeurs strictement intra épithéliales). Pour les tumeurs étendues localement, le taux de survie oscille entre 48 et 76%, pour les tumeurs métastasées, encore beaucoup trop fréquentes, seuls 6% des patients opérés sont encore en vie 5 ans après (Riboli, 1996).

Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) pourraient représenter des lésions précancéreuses, qui sous certaines conditions peuvent évoluer en polypes adénomateux, puis en adénocarcinomes (Goldin, 1988).

4. Prédisposition familiales

Comme c'est le cas pour de nombreux cancers, les sujets présentant des antécédants familiaux sont plus exposés au risque de cancer colorectal; cette surexposition pourrait se chiffrer à un doublement, voir un triplement du risque (Burt, 1996).

a. Familles FAP

La polypose adénomateuse familiale (FAP) est un syndrome génétique rare, qui représenterait moins de 1 % des cancers colorectaux. Elle est caractérisée par le développement, parfois dès l'enfance, mais surtout entre 20 et 40 ans, de multiples adénomes coliques, jusqu'à plusieurs milliers. Il y a presque 100 % de risque que quelques uns de ces polypes dégénèrent en tumeurs invasives. Cependant, certains patients y réchappent. Cette maladie est transmise selon un mode autosomal dominant, elle est déterminée par une mutation du gène *apc* (adenomatous polyposis coli) qui a été localisé sur le chromosome 5. Les mutations du gène *apc* semblent majoritairement conduire à l'apparition de codons stop dans le gène, ce qui fait que la protéine APC n'est plus produite, en tous cas pas dans son intégralité (Potter, 1993).

b. Famille HNPCC

Les cas de HNPCC (cancer colorectal héréditaire non polypeux) sont plus fréquents que les cas de FAP. Ils représenteraient de 5 à 15 % des cas de cancer colorectal (Potter, 1993).

Cette forme familiale est transmise selon un mode autosomal dominant, elle est difficilement distinguable des formes sporadiques. Une tendance à l'apparition de tumeurs chez des patients jeunes, ou l'apparition concomitante de cancers d'autres organes la font suspecter. Le critère d'Amsterdam I a été mis en place pour définir si une famille est HNPCC ou pas. Si on peut observer un cancer colorectal avéré chez au moins trois membres de la famille, ces malades appartenant à deux générations, et si le diagnostic chez au moins l'un des patients est fait avant l'âge de 50 ans, la famille satisfait aux critères d'Amsterdam I (Todor, 1998). Ces critères ont été récemment révisés pour inclure les cas de cancers extracoloniques reliés au

HNPCC, comme c'est le cas du cancer de l'endomètre; ils sont appelés critères d'Amsterdam II (Fornasarig, 2002). Cette forme est reliée à des mutations des gènes chargés de la réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MMR), à savoir hMS2, hMLH1 et hPMS1 et 2 (Kinzler, 1996). Ces mutations conduiraient à une instabilité génétique menant à de multiples altérations de courtes séquences répétées de l'ADN, et à des mutations dans les oncogènes qui accélèrent la cancérogenèse.

III. Modèle moléculaire de cancérogenèse colique

1. Mise en évidence de mutations successives

L'étude des formes familiales de cancer colorectal a permis d'incriminer plusieurs gènes dont les mutations semblent déterminer l'apparition des tumeurs.

Des constatations capitales ont été faites: chez les patients FAP, seule 1 cellule épithéliale d'ACF dysplasique/10⁶ conduit au développement d'une tumeur maligne. Les patients atteints de ce type de mutation sont donc prédisposés mais pas forcément toujours atteints: des mutations additionnelles, dont le taux pourrait dépendre de facteurs d'environnement, seraient nécessaires (Kinzler, 1996).

L'analyse du génome de cellules épithéliales chez des patients atteints de cancers colorectaux sporadiques a révélé la présence de mutations somatiques du gène *apc* dans la majorité des cas. En fait, le gène *apc* est considéré comme un « *gatekeeper* » : son inactivation est requise pour permettre l'hyperprolifération cellulaire clonale. Des mutations d'autres gènes sans altération du locus *apc* n'entraînent en effet pas de perturbation de la croissance (Kinzler, 1996). La mutation d'*apc* semble initier la processus néoplasique.

De plus, une analyses des cellules tumorales présentant une déficience des gènes MMR, et donc une instabilité des microsatellites, a révélé que ces cellules présentent un taux de mutations 2 à 3 fois plus important qu'une cellule non déficiente en MMR. 15 % des tumeurs sporadiques expriment une instabilité des microsatellites, la déficience en MMR semble accélérer le processus de progression tumorale.

D'autres gènes ont été impliqués (voir figure 6). La perte de la protéine p53, due à l'inactivation d'un gène « suppresseur de tumeur » porté par le chromosome 17, qui apparaît tardivement dans l'évolution des tumeurs semble impliquée dans les deux tiers des cancers.

Les deux allèles doivent être altérés pour une inactivation complète de la protéine. Les mutations de *K-ras*, un proto-oncogène qui ne nécessite la mutation que d'un allèle, et de *dcc*, *dpc4* et *juv18* portés par le chromosome 18, qui sont des gènes suppresseurs de tumeur jouant un rôle dans les mécanismes d'adhésion cellulaire et nécessitent une altération des deux allèles ont également été impliqués (Corpet, 1996, et Kinzler, 1996). Ces gènes sont incriminés dans les phénomènes de progression tumorale.

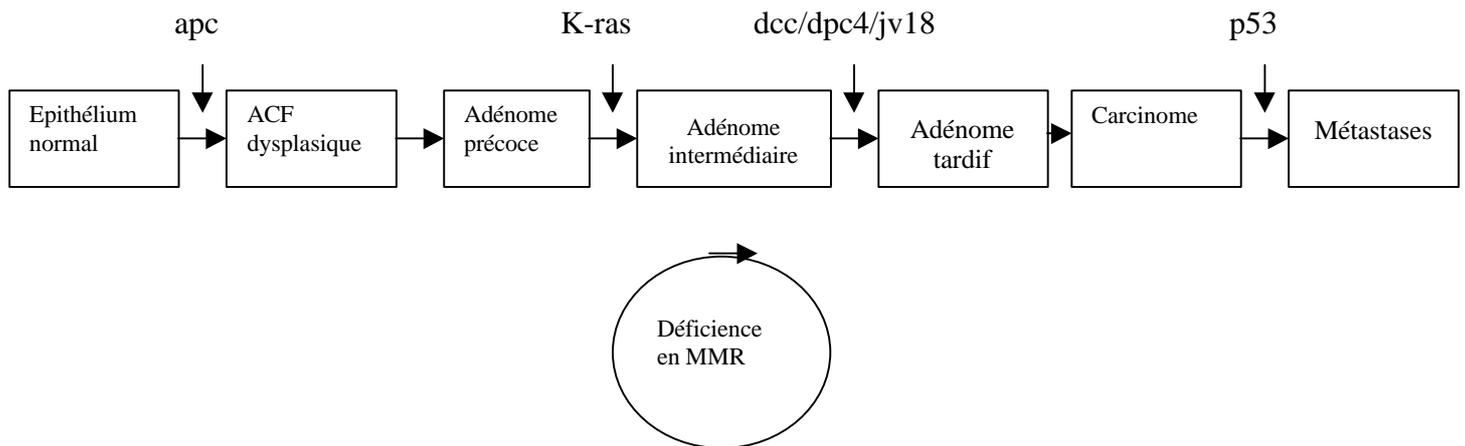


Figure 6: modèle de cancérogenèse colique associée à des modifications génétiques

2. Formes d'instabilité génomique

Des découvertes récentes ont mis en évidence deux formes d'instabilité génomiques différentes dans les cancers colorectaux: des altérations subtiles dues à une déficience en MMR, liées à une instabilité des microsatellites, et des altérations chromosomiques grossières. L'instabilité chromosomique (CIN) concerne la majorité des cas de cancer colorectal; l'instabilité des microsatellites (MIN) ne concerne que 13 % des cas (Lindblom, 2001).

Les familles FAP constituent un modèle d'étude des mécanismes de cancérogenèse des tumeurs avec CIN, et les familles HNPCC sont le modèle des tumeurs avec MIN.

a. Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique est présente dans la plupart des cas de cancers, elle consiste en la perte ou le gain continuel de fragments ou de chromosomes entiers. Ces altérations à l'étage

du chromosome conduisent à des anomalies du caryotype, les cellules qui l'expriment sont dites aneuploïdes. Un défaut de ségrégation des chromosomes pendant la mitose, peut être par activation du MCP (mitose checkpoint) est mis en cause (Breivik, 1999). La perte de gènes suppresseurs de tumeurs et l'activation d'oncogènes semble être la clef de voûte du développement des tumeurs avec CIN. Les tumeurs avec CIN sont surtout présentes dans le colon distal; il existe une corrélation génotype-phénotype (Lindblom, 2001).

L'apparition de tumeurs CIN sporadiques semble promue par une hypométhylation de l'ADN, et par l'action de cancérigènes formant avec l'ADN des adduits générant un fort encombrement stérique (voir figure 7) (Breivik, 1999).

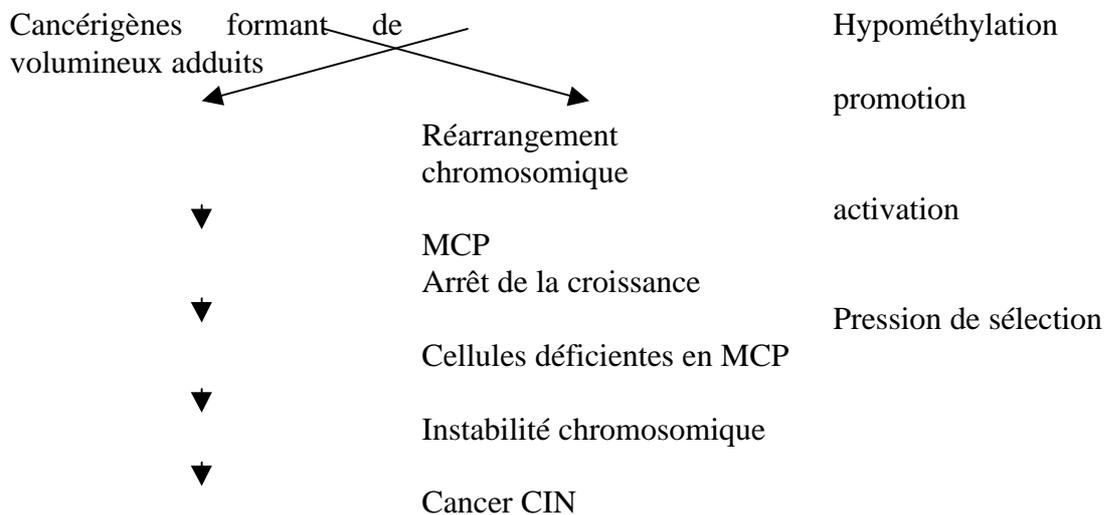


Figure 7: Cancérogenèse du modèle CIN

b. Instabilité des microsatellites

L'instabilité des microsatellites reflète une augmentation du taux de mutations dans les séquences courtes répétées de l'ADN. Ces altérations se font donc à l'échelle du nucléotide. L'inactivation des 2 allèles du gène concerné est le plus souvent nécessaire. Dans 90 % des cas, il y a apparition d'une lésion génique résultant en une insensibilité cellulaire à l'activité inhibitrice du TGF \hat{a} (transforming growth factor \hat{a}) (Breivik, 1999). Dans 50 % des cas, c'est le gène BAX, qui joue un rôle central dans l'induction de l'apoptose, qui est muté. Ces tumeurs sont surtout représentées dans le colon proximal. La fréquence de mutation des divers

gènes impliqués dans le processus menant une cellule normale à la tumorigénèse semble différente selon qu'il s'agisse de tumeurs avec MIN ou avec CIN. Par exemple, le gène codant pour la protéine p 53 est moins fréquemment muté dans les tumeurs avec MIN (Lindblom, 2001).

L'apparition de tumeurs sporadiques avec MIN semble fortement liée à une hyperméthylation de l'ADN, ou à l'exposition à des cancérigènes méthylants (voir figure 8) (Lindblom, 2001).

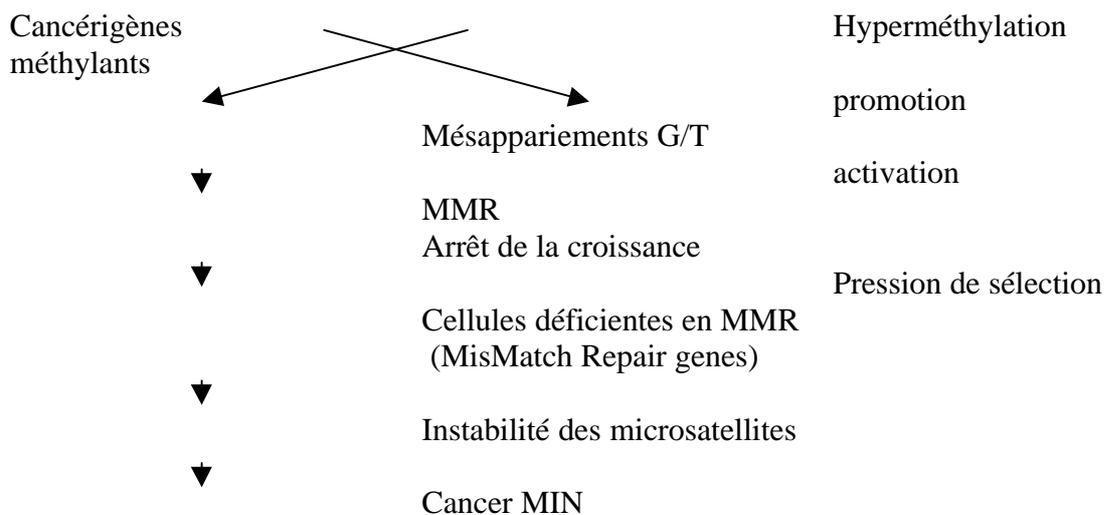


Figure 8: Cancérogenèse du modèle MIN

IV. Modèles animaux

1. Place des expérimentations animales en cancérogenèse

Afin de tester l'effet d'une molécule ou d'un aliment sur la santé de ceux qui l'ingèrent, il est nécessaire de le comparer à une molécule témoin, ou placebo, dans des séries par ailleurs comparables en tous points. Sans cette condition, il est impossible de différencier les effets réels du produit à tester et ceux de de l'environnement. Sur un plan économique, éthique, de temps et de faisabilité, il est nettement plus facile d'intervenir sur des animaux que sur des volontaires humains.

Dans tous les cas, les sujets sont répartis aléatoirement en 2 groupes, l'étude est menée en double aveugle, chaque sujet recevant qui le produit à tester, qui un placebo. Les résultats sont

recueillis après un temps variable, selon qu'il s'agisse de mesurer la survenue de lésions précancéreuses (polypes coliques) ou de tumeurs malignes (Bruce, 1981).

En effet, si l'efficacité d'un produit peut être évaluée en terme d'incidence des cancers, de nombre et de masse des tumeurs, pour gagner du temps il est aussi possible désormais d'observer des lésions précoces (FCA), des effets cellulaires (hyperprolifération, micronoyaux) ou moléculaires (adduits à l'ADN) (Corpet, 1996).

Les modèles animaux sont très variés, en terme d'espèces (rongeurs, lombrics, chiens), d'organe cible (peau, foie, côlon), de stade de cancérogenèse en cause (promotion, initiation, progression), de temps et de mode d'exposition au produit à tester (injections, inhalations, ingestion). S'il n'y a en principe pas de cancérigène complet dans nos aliments, on peut étudier l'effet modulateur ou promoteur qu'ils exercent sur des animaux chez qui on a induit des tumeurs.

2. Modèle animal de cancer du colon

Les tumeurs digestives sont induites soit par injection de cancérigènes directs (MNU par exemple), soit par l'injection de produits pro cancérigènes, nécessitant d'être métabolisés avant de devenir actifs (diméthylhydrazine et métabolites, comme l'azoxyméthane).

On peut détecter après 15 jours des microadénomes, encore appelés foyers de crypte aberrante, qui représentent un type de lésions préneoplasiques, et 1 an après initiation, des adénocarcinomes (Bird, 1995).

L'histologie, la biochimie (enzymes, protéines, mucines) et la génétique des tumeurs de ces modèles et des humains est très proche; une grosse différence cependant est que ces tumeurs chez les rongeurs ne métastasent que rarement (Martin, 1992).

3. Modèle Min

Le modèle murin Min a été mis en évidence par hasard il y a une dizaine d'années (Martin, 1992). Ces souris présentent une pathologie comparable à celle observée chez les sujets humains atteint de la forme familiale FAP. Elles semblent donc à première vue intéressantes pour étudier l'impact de facteurs alimentaires censés promouvoir le cancer colorectal. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'il s'agit de souris et pas d'humains et que certains résultats seront difficilement extrapolables à l'homme.

Les souris actuellement utilisées sont hétérozygotes pour le gène *apc* muté et présentent de multiples néoplasmes intestinaux. Par transillumination on peut mettre en évidence des lésions microscopiques, non surélevées, dont les cellules présentent une dysplasie à l'examen histologique. Ces lésions, nommées ACF(Min) semblent représenter de bons modèles des précurseurs des lésions coliques (Paulsen, 2000 et 2001).

4. Cancérogenèse expérimentale

Les études épidémiologiques suggérant que la viande rouge ait un effet plutôt promoteur sur le cancer du colon, et la viande blanche un effet plutôt protecteur, de nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence un effet promoteur de la viande dans des études chez des rongeurs.

Dans l'une d'elles, après induction à l'azoxyméthane (AOM), des rats ont été soumis à divers régimes (lard et caséine, huile d'olive et caséine, bœuf, poulet avec peau ou bacon). De plus, chaque groupe de rats recevant un type de régime donné a été subdivisé en deux groupes qui reçoivent un régime dit « riche », ou « pauvre » en viande et en matière grasse. Les résultats montrent que la multiplicité des FCA (nombre de cryptes/FCA) est à peu près identique dans tous les groupes, sauf pour les rats nourris au bacon chez qui on note une diminution du nombre de cryptes/FCA quelque soit le niveau de graisse et viande, par rapport aux rats du régime « lard et caséine » (Parnaud, 1998).

Les concentrations en fer, en acides biliaires et la quantité d'acides gras dans les fécès varient avec le régime, (concentrations fortes pour les rats nourris avec un régime gras) mais ne sont pas corrélées avec la multiplicité des FCA. Le niveau énergétique de la ration ne semble pas y jouer de rôle, cependant même le régime maigre contient déjà beaucoup de graisses (14%). Le bacon pourrait être protecteur peut être par sa teneur en sel (5%), ce qui fait que les rats soumis à ce régime boivent plus, leurs fécès sont plus humides (+90%). L'eau diminue le temps de transit des matières fécales dans le colon et dilue les composés toxiques contenus dans les fécès. La protection serait due à la dilution des composés promoteurs plutôt qu'au bacon lui-même. Le bœuf n'avait donc pas d'effet promoteur, ni le poulet d'effet protecteur dans cette expérience chez des rats initiés à l'AOM.

De fait, il existe peu de preuves expérimentales d'un effet de la viande.

Des rats F344 nourris avec 60% de bœuf et d'autres nourris avec 40 % de protéines de graisses de soja et 25% d'huile de maïs ont présenté une incidence identique de tumeurs coliques après induction à la 1,2 diméthylhydrazine (DMH) (Reddy, 1976).

Ni Clinton, étudiant l'incidence des adénocarcinomes avec des régimes équilibrés à 20 % de bœuf ou 20% de protéines de soja, ni Nutter travaillant sur du bœuf ou Mc Intosh avec de la viande de kangourou, chez des rats induits à la DMH, n'ont pu démontrer l'effet promoteur de la viande sur le cancer du côlon chez ces rongeurs (Clinton, 1979; Nutter, 1983; McIntosh, 1995).

Le rôle de la cuisson semble controversé. La viande bien cuite, riche en amines hétérocycliques augmente la cancérogenèse colique chez des rats traités à la DMH, à condition que ces rats aient également reçu un régime peu gras, ce qui peut sembler étonnant (Pence, 1998). Par contre, la viande grillée ne semble pas avoir d'incidence dans l'expérience de Parnaud (Parnaud, 1998).

Peu d'expériences mettent donc en avant le rôle promoteur de la viande dans les cancers du côlon chez les rongeurs. Cependant, il est possible que le rat ne soit pas un bon modèle, peut être parce que son régime est très riche en nutriments protecteurs (calcium et vitamines), ou parce que ses enzymes de détoxification sont plus efficaces que celles des humains.

Il est aussi possible que l'association épidémiologique entre viande rouge et cancer soit uniquement due à la graisse, équilibrée dans la plupart des expériences, ou encore à la présence de certains composés, comme les amines hétérocycliques, que l'on retrouve dans les viandes grillées par exemple.

V. Conclusion

La connaissance d'un modèle classique de cancérogenèse en trois phases permet de mettre en place des expériences de cancérogenèse pertinentes. L'utilisation des modèles animaux performants, et l'étude des modifications cellulaires entraînées par le processus néoplasique doivent permettre de mieux comprendre le mécanisme menant une cellule saine à une tumeur métastasée.

Troisième partie : Etudes épidémiologiques

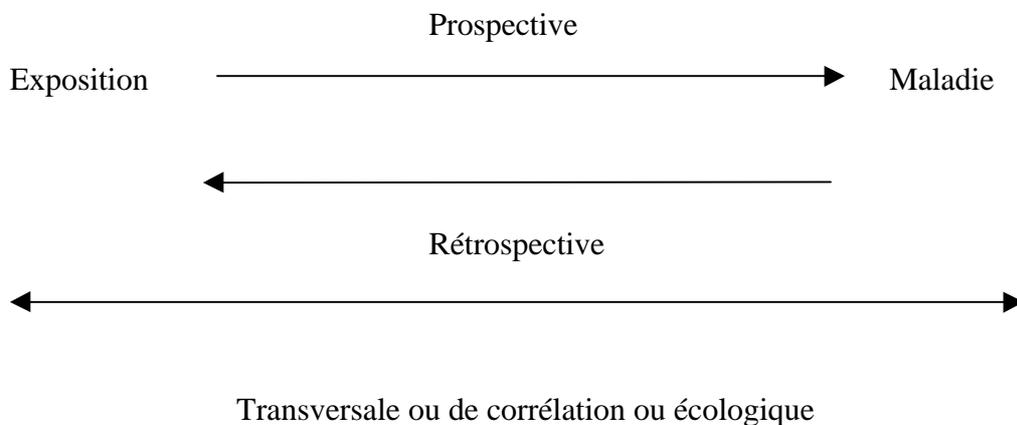
I. Mise en place, intérêts et défauts des études épidémiologiques

1. Méthodes utilisées en épidémiologie

L'épidémiologie peut être définie comme « l'étude de la survenue des phénomènes présentant un intérêt pour la santé » (Miettinen, 1985). Son objectif premier est de mettre en évidence les causes et circonstances de développement du processus pathologique visé et pour cela l'épidémiologiste se doit de répondre à trois questions : quoi, pour qui et quand.

Classiquement, on distingue l'épidémiologie descriptive qui tend à dresser un constat, un état des lieux, et l'épidémiologie analytique, expérimentale (ex : essai thérapeutique) ou non.

Les études en épidémiologie des populations sont le plus souvent non expérimentales et selon leur séquence temporelle peuvent être divisés en trois groupes :



a. Etudes de cohorte

Les sujets d'étude sont deux groupes auto-constitués de par leur exposition ou non à un certain type de risque et dont on évalue la situation de santé en fonction du temps et du risque encouru. Les résultats obtenus risquent cependant de contenir un certain biais, dans la mesure où appartenir à l'un des deux groupes peut être le signe d'une certaine hygiène de vie influant sur d'autres paramètres supposés promoteurs ou protecteurs. Par exemple, en opposant des groupes de sujets végétariens et omnivores on peut étudier le rôle d'une alimentation riche en

légumes et fruits, mais on risque aussi de voir interférer les conséquences d'une meilleure hygiène de vie prônée par nombre de végétariens : pas de tabac, moins d'alcool, vie dans des zones peu polluées, exercice, tous facteurs corrélés négativement avec l'apparition de cancers (Sasco, 1996).

Il est donc essentiel de veiller à la comparabilité des groupes confrontés et de les suivre strictement de la même façon. De plus ces études sont longues et coûteuses.

b. Etudes transversales

On y évalue simultanément la relation entre l'exposition et la maladie : par exemple, la relation entre cancer du colon et consommation de fruits par habitant dans un pays (ou environnement) donné. Cette dernière caractéristique peut d'ailleurs être affinée en prenant en compte les données sur les consommations moyennes des années précédentes, ou en s'appuyant sur une association forte entre les modes de consommation alimentaires passés et présents.

Cependant on établit ici des corrélations entre des valeurs moyennes, sans pouvoir approcher le fait qu'une consommation plus forte du facteur étudié puisse se retrouver de façon plus fréquente chez les sujets développant la maladie que chez les autres. Pour cette raison, elles sont peu employées pour mesurer l'impact d'une consommation plus ou moins abondante de viande sur la cancérogenèse colique (Bingham, 1999).

c. Etudes cas-témoins

Il s'agit d'études rétrospectives dont le point de départ est la maladie. Sont alors comparés un groupe de personnes malades et un second sain, ou du moins n'ayant pas développé la pathologie en cause. Les sujets sains sont alors choisis soit dans la population d'où proviennent les malades, soit dans une population de sujets hospitalisés pour une toute autre raison (témoins hospitaliers).

La collecte de l'information sur le niveau d'exposition est alors recueillie de façon identique dans les deux groupes ; la réponse peut cependant être assez imprécise, ou influencée par le vécu du sujet (personne malade, ou non). Correctement conçues, ces études permettent d'obtenir rapidement et à faible coût des résultats fiables.

2. Epidémiologie du cancer et nutrition

Pour déterminer l'influence de la nutrition sur notre santé en général et sur les cancers en particulier, il est important de déterminer la nature de l'exposition, variant selon les habitudes individuelles, mais aussi collectives, des populations étudiées.

a. Nutriments et groupes alimentaires

Selon Willett (1990, (2)) ce que nous ingérons peut être schématiquement décomposés en classes d'éléments qui seront difficilement discriminables au sein d'un questionnaire alimentaire :

- Nutriments essentiels : minéraux, vitamines, lipides et aminoacides
- Sources majeures d'énergie : glucides, protéines, graisses et alcool
- Micro-constituants non nutritifs (ex : lycopène)
- Additifs alimentaires
- Résidus (produits phytosanitaires et médicaments vétérinaires)
- Toxines microbiennes par contamination (ex : aflatoxines, ochratoxines)
- Contaminants non organiques : métaux (cadmium, plomb) et composés synthétiques (biphényles polychlorés)
- Composés formés pendant la transformation ou la cuisson de la nourriture (amines hétérocycliques)
- Autres composés naturels (ex : ADN, ARN, lipides membranaires, ..)

S'il est chimérique de vouloir faire décrire son alimentation à une population en utilisant cette classification, on peut néanmoins s'en rapprocher, en utilisant des tables de composition alimentaires, ou des logiciels spécialisés, afin d'extrapoler vers des groupes d'aliments. Ces tables sont cependant imparfaites car elles s'intéressent surtout aux deux premières catégories, à savoir nutriments et énergie. Certains chercheurs utilisent d'autres moyens, comme des photos d'aliments plus ou moins cuits, pour déterminer par exemple des teneurs moyennes en amines hétérocycliques de la ration de leurs sujets.

b. Variations dans l'alimentation

Elles existent à 2 niveaux : inter population et inter individuel.

i. Inter population

Selon sa situation géographique ou temporelle, une population homogène ne se nourrira pas de la même façon qu'une autre : la culture populaire et les ressources disponibles influencent considérablement notre mode d'alimentation. On peut raisonnablement admettre qu'en étudiant les comportements alimentaires de populations homogènes et leur état de santé, et en les comparant avec les résultats obtenus chez d'autres populations, on pourrait relier la consommation de certaines classes d'aliments et des risques accrus de développer un cancer (à moduler en fonction d'autres critères, comportements à risque par exemple).

ii. Interindividuel

Au niveau individuel aussi apparaissent de fortes variations, liées à l'âge (un nourrisson ne s'alimente pas comme un adolescent), au sexe, à l'exercice physique, mais aussi à des notions culturelles (jeûne pendant le Ramadan, régime « Kasher ») qui ont tendance à « polluer » la collecte des informations et dont il faudra tenir compte.

Il existe également des facteurs génétiques de variabilité individuelle, par exemple des gènes de « susceptibilité au cancer », comme ceux codant pour les enzymes responsables de la dégradation métabolique ou de la détoxification des cancérigènes ou celles chargées de la réparation de l'ADN. Un exemple fréquemment cité correspond au phénotype « d'acétylation lente ». L'incidence des tumeurs de la vessie est multipliée par 1.5 chez les populations d'individus présentant ce caractère. Ce phénomène serait lié à une détoxification plus lente des amines aromatiques impliquées dans la cancérogenèse. De plus, la concentration en intermédiaires réactifs capables de fixer de façon covalente l'ADN ou les protéines est plus forte dans cette population. Il se peut que ces variations tendent à diluer l'effet des associations entre alimentation et cancer.

3. Méthodes d'estimation de l'alimentation

a. Rappel alimentaire récent (rappel des 24 h)

Les informations peuvent être collectées par téléphone ou par un enquêteur faisant du porte à porte, ou en mettant à disposition des sujets un journal semainier impliquant la pesée des aliments.

Cette méthode présente quelques biais non négligeables: modification du comportement par l'effet « auto-surveillance », mémoire imprécise, interprétation des données sur certaines courtes périodes non représentatives de l'alimentation habituelle (par exemple, week-end, Carême, Ramadan).

b. Questionnaires de fréquence alimentaire

On les utilise afin de déterminer la consommation alimentaire du passé chez des sujets ayant développé la pathologie en cause. On se sert alors de listes ciblées sur les habitudes locales et qui sont fonction des objectifs de l'étude, il est également possible d'y inclure le mode de préparation et la taille des portions.

L'utilisation de repas structurés « type » afin de faciliter une collecte approcherait au mieux le mode alimentaire des sujets (Kaaks, 1996).

c. Détermination de l'alimentation sur une séquence spacio-temporelle passée

Les habitudes évoluant lentement on se sert des habitudes alimentaires actuelles, à partir desquelles il est possible d'extrapoler, pour un pays ou une classe de sujets donnés. Il est possible de faire affiner cette méthode par le sujet lui-même en demandant des précisions sur des éléments marquants de sa vie (mariage, naissances, changement de métier et d'habitation, émigration) qui le feraient basculer dans une autre catégorie de comportement alimentaire. Ces réponses peuvent également être fournies par un proche (conjoint) si le sujet est décédé.

4. Conclusion

La collecte de l'information reste un défi en épidémiologie du cancer, aux méthodes de collecte traditionnelles s'ajoutent désormais des outils comme la génétique ou la biologie

moléculaire, servis par de gigantesques études prospectives, mais qui continuent à mettre en avant la difficulté d'obtenir une information « standardisée ».

II. Situation actuelle du cancer colorectal

Dans la plupart des pays occidentaux le cancer est considéré comme un problème de santé publique, de par le nombre de patients touchés, sa gravité, le poids économique et social qu'il entraîne et la peur qu'il inspire. Depuis 40 ans les méthodes thérapeutiques, mais aussi les habitudes de vie et de consommation des occidentaux en général et des français en particulier ont changé, les mortalités liées au cancer ont évolué aussi.

1. Situation actuelle en France

Depuis 1988, le cancer est la deuxième cause de mortalité masculine, tous âges confondus, et la première derrière les maladies cardiovasculaires (cf tableaux 8 et 9) (MCV). Cependant, le cancer touche une population sensiblement plus jeune: chez les moins de 75 ans le cancer tue 2 fois plus que les MCV. En 1990, près de 140 000 personnes, dont 56 % âgées de moins de 75 ans mourraient du cancer en France.

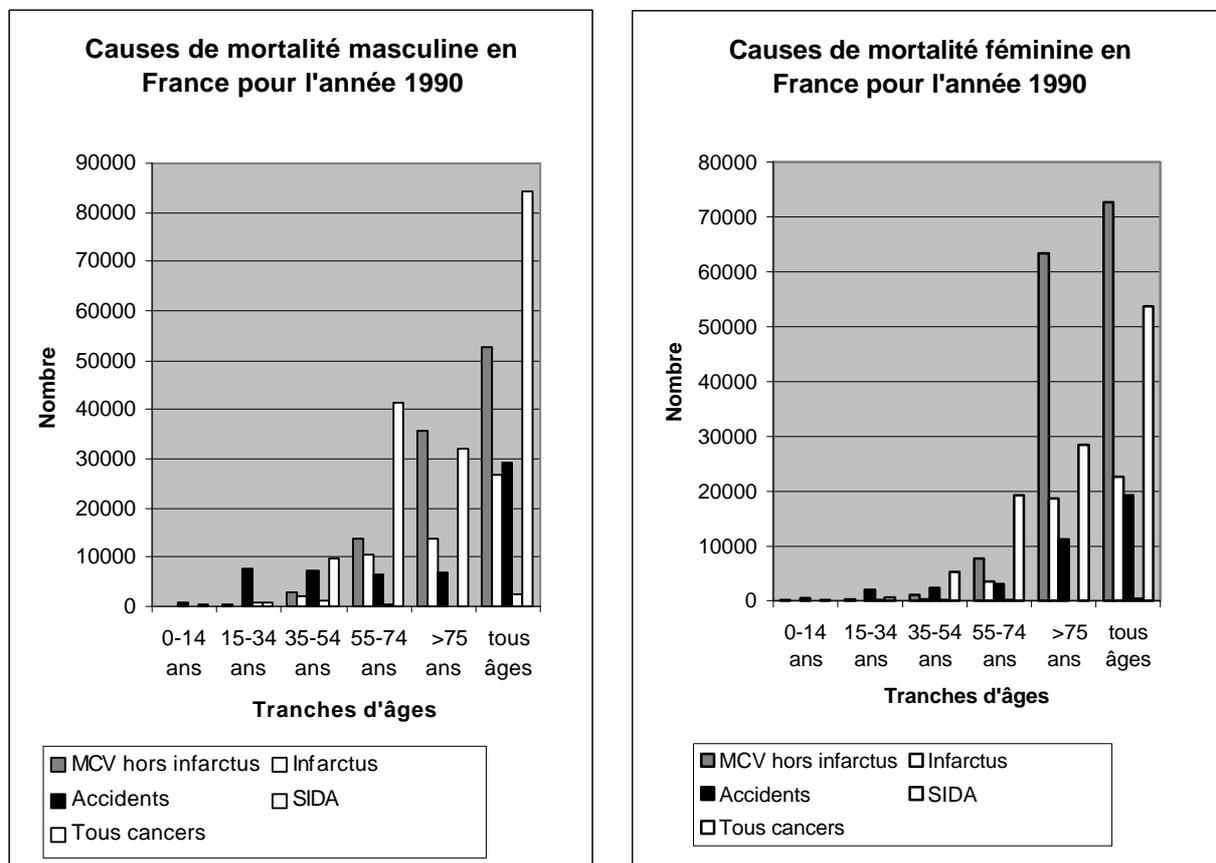
Le cancer tue cependant différemment selon le type de tumeur et d'organe touché, et selon le sexe du malade. Au total près de 70 % de cancers ayant entraîné de la mortalité féminine et 72 % des cancers mortels chez les hommes auraient une relation avec l'alimentation (Decloître, 1996).

2. Evolution au cours des 40 dernières années

Entre les années 50 et 85 on constate une augmentation de la mortalité globale par cancer de 49 % chez les hommes, et un tassement depuis, tandis que chez les femmes, on peut noter une réduction depuis 1960 de 14 %. Cependant, ces constatations sont à affiner en considérant les différents types de cancers.

La mortalité par cancer du poumon chez l'homme a augmenté de 385 % entre 1950 et 1990; les cancers de l'estomac ayant pour leur part été divisés par 3 chez les hommes et par 4 chez les femmes. Le cancer colorectal a lui aussi diminué chez les femmes: moins 17.5 %.

Chez les hommes, il y a eu globalement une augmentation du cancer colorectal de 10 % entre 1950 et 1990.



Tableaux 8 et 9: causes de mortalité par tranche d'âge en France en 1990 (d'après Decloitre, 1996)

III. Habitudes alimentaires et cancer colorectal

Plus de 80% des cancers du sein, du colon et de la prostate peuvent être attribués à des facteurs d'environnement, notamment les pratiques alimentaires (régimes riches en viandes et graisses) (Armstrong et Doll, 1975). Ces cancers sont quasiment absents dans les populations des pays en voie de développement (PVD), cependant, chez les descendants directs d'une population déplacée des PVD vers une zone à risque (Occident), l'incidence des cancers devient égale à celle de la population hôte, en une à deux générations. C'est le concept des populations migrantes introduit par Haenszel et al en 1968. De cette constatation est née l'idée

d'une corrélation probable entre le mode de vie, et notamment l'alimentation, et l'incidence des cancers colorectaux.

Depuis une trentaine d'années, plusieurs études écologiques ont montré une corrélation entre cancer colorectal et alimentation, qu'elle soit positive, avec les apports en lipides, en sucre ou en viande, ou négative avec les fibres totales et les céréales (Drasar et Irving, 1973, Armstrong et Doll, 1975, Howell, 1975, Liu, 1979). Or, dans les pays riches, industrialisés, les enquêtes alimentaires montrent une forte consommation de rations riches en viandes et lipides et une faible utilisation de fibres et céréales; ainsi qu'un fort taux d'incidence des cancers colorectaux. Le Japon est le pays industrialisé qui fait exception, la seule différence marquante du peuple japonais par rapport à n'importe quelle autre population dite riche est son alimentation traditionnelle, très riche en poisson et céréales, et pauvre en viande et lipides. D'après l'étude de Armstrong et Doll, le coefficient de corrélation entre consommation de viande et taux d'incidence et de mortalité du cancer du colon est égal à 0.87 et 0.85.

1. L'alimentation vue dans son ensemble

Dans la revue de Parnaud (Parnaud, 1997), la majorité des études cas témoins (22 sur 29 qu'elle a répertoriées) montrent une corrélation positive entre la consommation de viande et l'incidence de cancers ou la survenue de polypes colorectaux. De même, dans la revue que nous présentons, 23 sur 31 tendent à montrer une association positive entre consommation de viande et cancer colorectal.

Même si la viande peut être suspectée en tant que facteur de risque de cancer du colon *per se*, il reste possible qu'une forte consommation de viande puisse être délétère de par la plus faible consommation de fruits, légumes et fibres qui l'accompagnent bien souvent.

a. Sujets végétariens

De nombreuses études ont été conduites chez des sujets végétariens, qu'elles soient cas témoins ou de cohorte ; on y retrouve des résultats marquants. Sur 29 études menées sur la consommation totale de légumes ou de groupes de légumes, 21 ont montré chez les populations étudiées une diminution du risque chez les grands consommateurs, l'association avec les fruits étant beaucoup plus floue (Riboli,1996). Si la consommation de viande semble accroître le risque de cancers, l'étude de Key et al (1998) montre que le risque de cancer du colon ne semble pas diminué chez les végétariens par rapport aux omnivores des cohortes

étudiées. Cette étude pourrait être faussée par la non-évaluation du niveau de consommation de viande chez les sujets omnivores.

Le rôle du type de viande, de la quantité ingérée et de la cuisson n'est pas encore clairement déterminé (Bingham, 1999).

b. Alimentation et polypes du colon

Les cancers du colon ont des précurseurs, les polypes adénomateux; leur taille est prédictive du passage à la malignité: moins de 1 cm, leur risque d'évolution cancéreuse est moindre, plus de 3 cm, ils sont considérés comme relativement dangereux. De ce fait, des campagnes de dépistages sont effectuées dans le monde entier, basé sur l'analyse de sang dans les selles et l'examen endoscopique, assorties ou non de l'ablation des polypes. ;la chirurgie paraît réduire de façon considérable la survenue d'un cancer colorectal.

Des études épidémiologiques ont été greffées sur ces campagnes de dépistage.

Macquart-Moulin et al., en 1987, (Macquart, 1987) ont montré que le risque de survenue de polypes était diminué chez les personnes consommant plus de légumes, de glucides complexes et de fibres. Kono et al ont mis en évidence, dans une étude au Japon, que ce risque était réduit en relation avec la consommation de riz et augmenté en cas de consommation abondante de viande (Kono, 1993). Neugut et al trouvent à New York des résultats similaires chez les femmes mais moins probants chez les sujets mâles (Neugut, 1993). Ces résultats sont rassemblés dans le tableau 10.

Giovannucci et al, en 1992 dans une étude prospective ont trouvé que ce risque de survenue était accru chez des sujets ayant consommé beaucoup de graisses saturées et peu de fibres (Giovannucci, 1992).

2. Rôle du type de viande consommée

Parmi les études cas témoins, nous répertorions 23 études sur 31 qui tendent à montrer une augmentation, significative ou non du risque avec une consommation élevée de viandes et graisses (voir tableau 10).

Pays
Taille
description
Auteurs (année)
Aliments
Légumes
Aliments

Viande

(Cas/Témoins)
nombre d'items

riches en

riches en
Totale
Rouge
Traitée

fibres

lipides
(RR)
(RR)
(RR)

Argentine
110/220 C
140 (i)
Iscoyich et al.,1992
-
-

0
0(0,41)
0(0,82)
0(0,43)

Australie
419CetR/732
141(i)
Potter et McMichael, 1986

+

+(3)

392C+323R/727
330(i)
Kune et al., 1987

-

-

+

0(1,13)

230/438 C
165(i)
Steinmetz et al., 1993

-

+(1,18)
0(1,59)
0(1,03)

Belgique

453C+365R/3669
env 200((i)
Tuyns et al., 1987

-

-

0

0(0,82)C

0(0,9)C

Canada
348/1077CR

150(i)

Jain et al., 1980

0

0

+

+

348C+194R/535
env 150((i)
Miller et al, 1983

0

0

+

0(1)C

0(1,3)R

Chine
111C+225R/336
18(i)
Hu et al., 1991
-
-

NS

+ USA
173/1296 et 293/1296 CR
84(i)
Whittemore et al., 1990
-
-
+

Espagne
144C+130R/295
99(i)
Benito et al., 1990
-
0
0

+(2,87)C

+(2,42)R

USA
179/357 CR
100(i)
Haenszel et al., 1973

+(2,4)

+(2,3)

41/123CR
45(i)
Philips et al., 1975

-

+

+(2,5)

256/783C; 330/628R
45(i)
Graham et al., 1978

-

0(1,77)R

0(0,3)C

77/215 CR
89(i)
Dales et al., 1979
-

+
+(1,67)
+(1,22)

286/480 CR
NR(i)
Neugut et al., 1993
-

+(1,9)

1192/1192CR

280(i)
Le Marchand et al., 1997

0(1,6)M
+(2,3)M

0(0,7)F
0(1,2)F

1542/1860 C
800(ra)
Kampman et al., 1999

0(0,9)M
+(1,4)M

0(1,0)F
0(1,1)F

Grèce
100/100 CR
80(i)
Manousos et al., 1983

+ (NR)

France
399/399 CR
158(i)
Macquart-Moulin et al., 1986

-
0
0(0,89)
0(0,89)

106C+65R/309
ra
Boutron et al., 1999

0(1,2)

+(2,4)

Pays
Taille
description
Auteurs (année)
Aliments
Légumes
Aliments

Viande

(Cas/Témoins)
nombre d'items

riches en

riches en
Totale
Rouge
Traitée

fibres

lipides
(RR)
(RR)
(RR)

Italie
339C+236R/778
29(i)
La Vecchia et al., 1988

-

=+(rapport bœuf/veau)

123C+125R/699
NR (i)
Bidoli et al., 1992

-

+(2)R
+(1,9)R

+(1,8)C
+(1,8)C

119/121 CR
70(i)
Centonze et al., 1994

-

0(0,74)
0 (0,74)
0(1,01)

828C+498R/2024
71(i)
La Vecchia et al., 1996

+(1,6)C et R

Pays Bas
232/259 C
289(i)
Kampman et al., 1995

0(0,89)M

+(2,35)F

Japon
588/588 CR
100(i)
Haenszel et al., 1980

-

0(0,87)

187/1557 C
NR(a)
Kono et al., 1993

-

+(2,4)

265C+165R/794
NR(i)
Murata et al., 1999

+(1,33)R

+(1,41)C

Suede
452C+268R/624

55(a)
Gerhardsson et al., 1991

+(2,4)R

+(1,7)R

0(1,4)C

0(1,3)C

521C+249R/553
188(i)
Augustsson et al., 1999

0(1,0)R

0(0,9)C

Suisse
119C+104R/491
70(i)
Levi et al., 1999

+(1,5)R
+(1,18)R

+(1,63)C
+(1,34)C

C= colon, R= rectum CR= colorectal/ a= autogéré, i=interview, ra= rappel alimentaire/ NS= non significatif, NR= non rapporté F=femmes, M=hommes

RR= risque relatif/ += augmenté significativement/- = diminué / 0= non corrélé significativement/ RR= limite significatif

Tableau 10: alimentation et cancer du colon : études cas témoins

a. Rapport viande rouge sur viande blanche

Le type de viande semble avoir une influence sur le risque de cancer colorectal: l'augmentation du risque est le plus souvent liée à la viande rouge, c'est à dire bœuf, mouton et porc, tandis que la volaille paraît avoir un rôle neutre et que le poisson semble entraîner une diminution du risque dans 2 études (Haenzel, 1980, Kune, 1987).

Dans une étude sur les habitudes alimentaires dans la CEE en 90,on retrouve à nouveau une forte corrélation entre la consommation de viande et le cancer colorectal. Ce lien serait surtout vrai pour le porc, qui présente une corrélation très forte, tandis que la consommation de volaille et de mouton serait corrélée négativement avec le risque de cancer colorectal, que ce soit pour les hommes ou les femmes (voir tableau 11) (Parnaud, 1997).

Type de viande	Consommation Kg/habitant	Corrélation (valeur de p)	
		Hommes	Femmes
Porc	40	0,68 (0,015)	0,76 (0,004)
Bœuf et veau	21,9	0,28 (0,36)	0,22 (0,48)
Volaille	18,5	-0,37 (0,27)	-0,46 (0,13)
Mouton, chèvre	4,2	-0,75 (0,005)	-0,76 (0,004)
Total	93,4	0,59 (0,004)	0,57 (0,05)

Tableau 11: Corrélations internationales entre la consommation de différents types de viande et l'incidence des cancers colorectaux dans l'Europe des 12 (d'après Parnaud, 1997)

Dans les études de Willett (1990), Giovannucci (1994), et dans une moindre mesure de Pietinen (1999), un ratio viande rouge sur viande blanche élevé tend à faire augmenter le risque de cancer colorectal.

Nombre de
Durée
Auteurs (année)
Aliments
Légumes
Aliments

Viande

cas/cohorte
(ans)

riches en

riches en
Totale
Rouge
Traitée
Poulet

fibres

lipides
(RR)
(RR)
(RR)

110/7074
15
Stemmermann et al., 1984

0

182/25493
21
Philips et al., 1985

0 (0,9)

150/8875
6
Willett et al., 1990
0
0

+ (1,77)
+ (1,21)
-

2757/734343
6
Thun et al. 1992
-
-
0
0 (1,21)

205/47949

6

Giovannucci et al., 1994

0

0

0

+ (1,71)

0 (1,16)

212/35215

5

Bostick et al., 1994

-

-

0

0 (1,21)

0(1,51)

157/32051

6

Singh et al., 1998

-

+ (1,85)

0 (1,41)

145/17633
20
Hsing et al., 1998

0 (1,84)

725/265118
13
Hirayama et al., 1981

-

-

-(0,36)

312/120852
3,3
Goldbohm et al., 1994

0

+ (1,72)

185/27111
8
Pietinen et al., 1999

0 (1,1)
0 (1,2)

RR= risque relatif/ += augmenté significativement/- = diminué / 0= non corrélé significativement/ RR= limite significatif

Tableau 12: alimentation et cancer du colon : études de cohorte

b. Viande rouge

Quatre études de cohorte sur les onze présentées dans le tableau 12 rapportent une association significative entre viande rouge et cancer colorectal (Giovannucci 1994, Willett 1990, Singh 1998 et Goldbohm 1994). La majorité des autres études montrent une tendance vers l'augmentation du risque (Bostick 1994, Hsing 1998 et Pietinen 1999).

Dans l'étude de Kapman et al. (1995), le risque est multiplié par 2.35 dans la population féminine consommant fréquemment de la viande rouge fraîche (voir tableau 10).

Haenszel et al ont observé à Hawaii en 1973 que les gros mangeurs de bœuf (fréquence supérieure à 11 fois par mois) présentent 2.4 fois plus de risques de développer un cancer que ceux qui en mangent peu (fréquence inférieure à 8 fois par mois). En Australie, Steinmetz et Potter (1993) montrent une association positive mais non significative, sauf pour la viande totale; dans cette étude l'aliment pour lequel le risque est le plus élevé est l'œuf.

Potter et Mc Michael ont montré en 1986 en Australie un triplement du risque pour les femmes qui consomment le plus de protéines. L'étude de Goldbohm et al. (1994), présentée dans le tableau 12, ne montre pas d'effet d'une forte consommation de viande fraîche (dont poulet), de graisses ou de protéines animales sur l'incidence du cancer colorectal dans la cohorte étudiée. Cependant, l'étude a été menée sur une brève période (3.3 ans), les changements d'habitude alimentaires des personnes se retrouvant malades peuvent interférer, de plus la cohorte était peut être trop homogène dans sa consommation de viande. Hsing (1998) rapporte une association positive limite significative entre viande rouge et cancer colorectal (RR=1.84). Norat et al ;(2001) rapporte 40% d'études passées en revue depuis 1990 qui montrent une augmentation significative du risque relatif chez les consommateurs de viande rouge.

c. Viande blanche

Dans toutes les études cas témoins où la consommation de poulet est spécifiquement étudiée, on remarque une association entre sa consommation et la diminution de l'incidence du cancer. Parmi les études de cohorte rapportées dans le tableau 10, une rapporte une diminution du risque (Willett, 1990) pour les mangeurs de poulet, les autres ne rapportent pas d'association (Thun, 1992, Giovannucci, 1994, Bostick, 1994, Goldbohm, 1994). Les effets contraires du bœuf (viande « rouge ») et du poulet pourraient en partie être expliqués par leur différence de

composition : teneur en graisses et en acides gras(rapport des acides gras poly insaturés sur les acides gras saturés de 0.1 pour le bœuf et de 0.7 pour le poulet), et contenu en hème.

d. Viande traitée

La consommation de viandes traitées (salaisons, charcuteries) est presque systématiquement corrélée positivement avec un risque de cancer colorectal accru. L'étude de Willet et al. (1990) montre une corrélation positive, sans étudier l'apport énergétique. C'est également le cas dans l'étude de Goldbohm et al (1994) ainsi que nombre d'études récentes, dont celles de Boutron et al., Levi et al., et Kampman et al., trois études publiées en 1999.

D'après la méta-analyse de Norat et al ; (2001), en ne prenant en compte que les études menées depuis les dix dernières années, 45% des études montrent un risque relatif augmenté, et ceci de façon significative, pour les viandes transformées.

e. Viande et graisse

Une étude Canadienne (Miller et al., 1983) a montré que la consommation de graisses saturées était le principal facteur de risque du cancer colorectal, dans la même direction, Kune, en 1987, met en évidence que la consommation de bœuf est un facteur de risque uniquement chez les hommes, alors que la consommation de graisses est un facteur de risque pour les deux sexes (voir tableau 10).

Potter et McMichael en 1986, en Australie, ont montré un triplement du risque de cancer colorectal pour les femmes du quintile supérieur par rapport à celles du quintile inférieur, qui ingèrent le moins de lipides. Ces trois études sont confortées par celle de Gerhardsson de Verdier (1991), qui révèle que la consommation élevée de graisses et de protéines entraîne des RR de 2.4 et 2.2 respectivement. Ce même auteur soulève l'hypothèse que le mode de cuisson des aliments a également un effet. L'étude de Whittemore et al. (1990) est particulièrement intéressante dans le sens où elle confronte deux populations ethniquement semblables mais vivant sur deux continents, l'une ayant un mode de vie occidental et l'autre plus pauvre. Il observe que l'alimentation occidentale augmente le risque de cancer, et que les aliments gras notamment les lipides saturés ont un rôle important dans le développement de cette pathologie. La limite dans l'interprétation des résultats obtenus réside dans la difficulté à évaluer les régimes alimentaires passés. D'autant plus que la composition de la viande peut

varier, que ce soit par son taux de graisse, son type d'acide gras, son mode de cuisson qui peut entraîner la formation de composés cancérigènes, ou son traitement (salaisons, saucisses par exemple).

De plus toutes les études ne se basent pas sur le même type de questionnaire, qui peut varier par sa richesse en aliments proposés, et le fait qu'il soit autogéré ou réalisé par interview.

Enfin, la plupart des études incriminant la graisse ou la viande proviennent d'Australie ou d'Amérique du Nord, il semblerait qu'en Europe le rôle de ces constituants ne soit pas aussi marqué, peut être en raison de la différence dans le mode d'élevage des bovins. En effet les bovins américains sont beaucoup plus fréquemment engraisés aux céréales (feed-lots), ce qui leur confère une viande plus grasse, avec un peu plus d'acides gras poly insaturés en n-6 mais beaucoup moins d'acides gras polyinsaturés et mono insaturés en n-3 (inhibiteur de la cancérogenèse expérimentale) par rapport aux bovins à l'herbage (Cordain, 2002).

3. Propositions justifiant d'une non association systématique entre viande et cancer colorectal

a. Etudes épidémiologiques

Plusieurs études cas témoins ne montrent aucune corrélation entre la consommation de viande et l'augmentation d'incidence du cancer. C'est le cas des 6 études cas témoins et trois études de cohorte que nous présentons dans les tableaux 10 et 12.

Dans l'une d'elle (Philips, 1985), les viandes blanches supposées protectrices, et rouges, supposées promotrices, n'ont pas été différenciées. De plus les données proviennent de questionnaires de fréquences autogérés, de précision fréquemment moindre que les questionnaires réalisés par interview. Dans l'étude de Thun en 1992, les auteurs ont fourni à la cohorte un questionnaire ne recensant que 60% des sources de lipides du régime américain, de plus la consommation est estimée en nombre de jours par semaine et non en quantité; cette étude est donc à interpréter prudemment.

Enfin en opposition avec les autres études, le suivi d'une cohorte au Japon (Hirayama,1981) associe la consommation de viande et graisses avec une diminution de l'incidence du cancer. Cependant le questionnaire utilisé dans cette étude était limité à trois groupes d'aliments, ce qui ne reflète pas une grande qualité méthodologique. Cette étude, ainsi que celle de Haenszel en 1980 et celle de Stemmeman en 1984, qui ne démontre pas d'association entre les graisses saturées et le cancer du côlon, impliquent des Japonais. Il se pourrait que ce peuple soit

protégé de par sa consommation de viande traditionnellement très faible, en raison d'un régime alimentaire très diversifié (riche en facteurs protecteurs ?). L'étude de Hu et al. (1991) démontre aussi un effet apparemment protecteur de la consommation de viande, cependant, la population étudiée consommait très peu de viande.

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer la disparité des résultats obtenus dans les études suscitées, dans certaines études, notamment celle de Hirayama, le questionnaire alimentaire n'est pas assez complet pour être valide. L'âge des populations étudiées aurait aussi un rôle à jouer, les populations jeunes présentant apparemment des associations plus fortes entre alimentation et cancer du côlon.

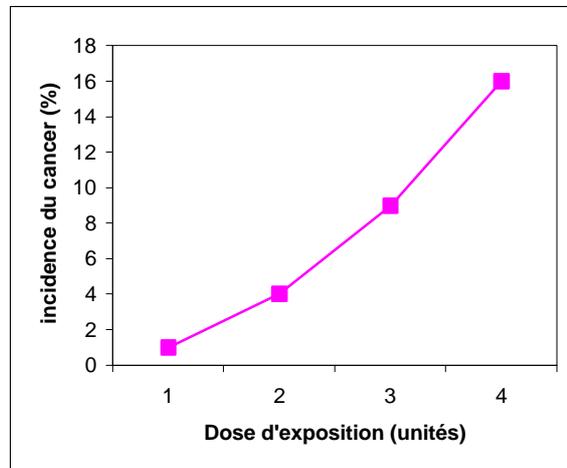
Le régime alimentaire dans lequel s'inscrit la consommation de viande pourrait tenir une place déterminante: si l'étude menée par Centonze en 1994 ne montre pas de corrélation entre viande et cancer, c'est peut être aussi en raison du régime Méditerranéen prôné par la plupart des Italiens du Sud. Les fruits et légumes pourraient peut être contrebalancer les effets de la viande. Ensuite, la méthode de préparation, et notamment le stade de cuisson des aliments varient selon la culture de la population; d'après Gerhardsson de Verdier et al. (1991), l'association au risque accru de cancer en dépendrait. Les différences obtenues dans toutes ces études pourraient donc venir de différences de méthodologie ; cependant ces études ne permettent pas d'affirmer fermement qu'une consommation élevée de viande accroîtrait le risque de cancer.

b. Corrélations entre études épidémiologiques et recherches menées en laboratoires

De façon surprenante, l'incidence des cancers du colon entraînés par des cancérigènes présents dans la viande (nitrosamines, amines hétérocycliques et PAH) ne représenterait pas plus de 100 cancers pour 1 million de personnes, en extrapolant d'après des études de cancérogenèse colique chez le rat (Layton, 1995), ce qui est très inférieur aux 80 000 cas par million de personnes de cancers liés à l'alimentation (Lutz, 1999). Cependant les études prennent en compte une absorption moyenne de viandes (et donc des cancérigènes sus cités), or dans une même population les écarts de consommation journalière interindividuelle peuvent être grands : on considère la moyenne à 200g de viande par jour, ce qui va inclure des individus végétariens et d'autres consommant 500g de viande/jour !

D'après l'inéquation de Jensen, présentée dans la figure 9, l'incidence minimale d'un événement dans une population soumise à un risque est obtenue si tous les individus sont

soumis au même risque. Des différences individuelles d'exposition font augmenter l'incidence globale. Si les 2/3 d'une population sont soumis à une dose d'exposition 0 et le dernier tiers à une dose 3, l'incidence totale sera de 3 %, ce qui est 3 fois plus élevé que



l'incidence calculée en prenant une dose moyenne pour cette population. Ainsi, si l'ingestion d'une moyenne de 14 ng/kg/j de composés nitrosés est responsable d'une augmentation de l'incidence de 8 cas pour 1 million dans une population où tous les individus consommeraient la même dose, si l'on prend en compte le fait qu'une partie de cette population en consomme beaucoup plus que les autres, l'incidence globale augmenterait (Lutz, 1999).

De plus, il pourrait exister un effet de synergie entre différents cancérigènes ayant le même mode d'action. Ainsi, les cancérigènes présents dans l'alimentation, pris par rapport à une consommation « personnalisée », et en tenant compte de l'effet synergique qui existe entre eux, pourraient être responsables de plus de décès que l'on n'en met en évidence en extrapolant à partir de tables de potentiel cancérigène.

Figure 9: Inéquation de Jensen (d'après Lutz, 1999)

4. Conclusion

Boire de l'alcool, fumer et présenter un surpoids marqué sont des facteurs de risque reconnus, que nous avons regroupé dans le tableau 13. Il est souvent admis que la consommation de fruits, légumes et fibres aurait un effet protecteur, tandis que la viande rouge et transformée fait accroître le risque ; on n'a de plus pas de preuve de l'effet protecteur des vitamines (Cummings et Bingham, 1998). Il se pourrait aussi que le fait d'ingérer beaucoup de viande réduise d'autant notre ingestion de fruits et légumes, ce qui pourrait être délétère par la diminution de quantité de composés supposés protecteurs.

risque	probable	possible
augmenté	Cuisson excessive Viande rouge et transformée Fécès en petite quantité Excès calorique	Alcool Tabac Graisse Obésité surtout masculine Polypes adénomateux Maladies inflammatoires du colon
diminué	Légumes et fruits polysaccharides (fibres) Calcium	Folates activité physique

Tableau 13: Cancer du colon et facteurs de risque (d'après Cummings et Bingham,1998)

La viande rouge et transformée fait augmenter le risque (et ceci de façon plus nette que l'ingestion de viande « totale »), on entend par là le bœuf, porc, mouton et les saucisses, salaisons, hamburger, viandes fumées, grillées, au barbecue, ou en conserve. Ses effets seraient dus aux amines hétérocycliques présentes en surface des viandes cuites, aux nitrosamines présents dans nos aliments et produits de façon endogène, ou encore au fer présent dans la viande rouge.

Norat, en 2002 a passé en revue la plupart des études publiées ces quarante dernières années. Elle a observé une augmentation modérée mais significative du risque. Le risque relatif attribué à la viande rouge est de 1.35 (1.21-1.51), il est de 1.31 (1.13-1.51) pour la viande traitée (charcuterie, salaisons) en comparant le quintile où la consommation est la plus élevée par rapport au quintile où elle est la plus faible. A poids égal cependant, les charcuteries représentent un risque trois à quatre fois plus élevé que la viande rouge. La viande totale n'est par contre pas associée avec une augmentation significative du risque (RR=1.14 (0.99-1.31)). Cet auteur avance qu'une part de 10 à 25 % du risque de cancer colorectal pourrait être attribuée à la consommation de viande dans les régions du monde où cette consommation est forte.

Il était question précédemment de recommandations visant à réduire la quantité de viande ingérée quotidiennement. Actuellement, le programme « Europe contre le cancer » préfère ne pas statuer sur le sujet de la viande, mais insiste sur l'intérêt de consommer fruits et légumes en quantité. Un autre programme Américain met lui aussi l'accent sur la consommation de

fruits, légumes et céréales ; il recommande de ne pas manger plus de 150 à 200g par jour du groupe alimentaire contenant viande, volaille, poisson et œufs (Norat, 2001).

Dans la pratique française, il apparaît utile de maintenir un poids stable et pas trop élevé, d'équilibrer sa ration alimentaire en consommant au moins 5 fruits et légumes par jour, de pratiquer une activité physique régulière, de limiter la consommation de produits carnés traités (charcuteries, salaisons), et les aliments salés en général, et de ne pas consommer d'alcool et de tabac (Réseau national Alimentation Cancer et recherche, 2002, cf annexe 2).

Quatrième partie: discussion sur les mécanismes par lesquels les viandes pourraient augmenter le risque de cancer colorectal

Le cancer colorectal est la première cause de mortalité en France chez les non-fumeurs, comme nous l'avons montré ci-dessus. Les études épidémiologiques menées depuis des années semblent attribuer un rôle important à l'alimentation en général, et à la viande comme facteur de risque en particulier. Il apparaît nécessaire, voir critique, de comprendre les mécanismes reliant viande et cancer, afin de pouvoir proposer des recommandations alimentaires pertinentes. Le risque de cancer colorectal attribué à la viande pourrait être expliqué par plusieurs mécanismes. La cuisson de la viande pourrait intervenir, par les amines hétérocycliques. Les nitrites issus des charcuteries augmentent la nitrosation endogène, produisant des composés promoteurs. Les graisses contenues dans la viande pourraient induire une résistance à l'insuline, ou augmenter la concentration en acides biliaires fécaux à l'action détergente. Enfin, le fer, et plus particulièrement sous sa forme héminique, pourrait jouer un rôle en favorisant la peroxydation lipidique et la prolifération cellulaire.

I. Amines hétérocycliques

1. Définition

Les amines hétérocycliques constituent une famille de composés dont l'activité mutagène est très élevée. Elles ont été mises en évidence il y a plus de vingt ans au Japon, lors de la constatation de l'augmentation parallèle de l'incidence des cancers colorectaux et mammaires et de l'occidentalisation de l'alimentation et du style de vie en général (Moll, 2000). Elles se forment au cours des processus de cuisson plus ou moins poussée des viandes et poissons.

2. Origine

La plupart des viandes que nous ingérons subissent un traitement thermique préalable d'intensité variable : elles sont bouillies, poêlées, grillées, cuites au barbecue, etc. Ce

traitement n'est rien de moins qu'une réaction de Maillard ménagère, génératrice d'amines hétérocycliques.

a. Réaction de Maillard

En surface des aliments lors de la cuisson se produit une pyrolyse, les acides aminés dégradés dans la couche de « brûlé » se transformant en produits cycliques à radical amine, appelés amines hétérocycliques (AH). Ces molécules contaminantes résultent de l'interaction d'acides aminés, de la créatinine et de sucres, lors d'un chauffage à 150-250°C. La réaction de Maillard peut également se produire à des températures plus faibles (Bories, 1996). Ces substances comprennent les pyrido – imidazoles et des pyrido-indoles, leur nom correspondant à celui de l'acide aminé d'origine auquel on rajoute le suffixe -P (ex : trp-P) . Les amines hétérocycliques du type amino-imidazo-aza-arènes, appartiennent aux familles des indole-quinolines (IQ), et indole-quinoxalines (IQx).

b. Lieu de formation

Après avoir cuit des boulettes de bœuf « à point » (80 à 90° pendant 5 min puis 100 à 110° pendant 3 min), on peut en extraire par chromatographie du MeIQx (Hayatsu, 1985 (1)). La fraction déterminée par chromatographie a alors été examinée pour son potentiel mutagène vis à vis de *S. typhimurium* TA98, après activation métabolique : elle est positive au test de Ames. L'élimination des amines hétérocycliques se fait dans les fèces et urines. Des volontaires ont reçu des repas végétariens ou non pendant un certain temps, leur fèces ont été récoltés et examinés par chromatographie. Des taux de substances identiques à MeIQx par chromatographie, apparaissent 0.5 jours après un repas carné et persistent 3 jours en l'absence de tout autre repas carné, ces substances sont fortement mutagènes pour *S typhimurium*. Après ingestion de bœuf frit, il y a aussi apparition d'un pouvoir mutagène dans les urines du mangeur, qui augmente rapidement puis diminue pour revenir au niveau initial en 12 h environ (Hayatsu, 1985 (2)).

IQ et MeIQ apparaissent lors de la préparation de sardines grillées, alors que IQx, MeIQx et PhIP (phényl-imidazo-pyridine) sont retrouvés dans la viande grillée. Des substances semblables se forment lors de la pyrolyse de globuline de soja, de l'ornithine (Orn-P) et de la créatinine (Cre-P). D'autres composés ont été extraits de pyrolisats d'acides aminés (tryptophane, acide glutamique, lysine, ornithine, et phénylalanine).

Certains polyphénols, comme le thé, inhibent la formation de ces substances (Moll, 2000).

Produit carné
Temps de cuisson
Température

Teneur en ng/g

(min)
de cuisson (°)
MeIQx
PhIP
Tr-P-2

saucisse de porc

6
150
ND
ND
ND

fraîche

10
190
ND
0,04
0,16

15
230
0,92
0,08
0,68

saucisse à cuire

6
150
ND
ND
0,05

10
190
0,79
0,44
0,14

15
230
1,2
0,71
0,81

saucisse fumée

6
150
ND
0,67
0,13

10
190
0,28
0,15
0,17

15
230
1,52
5,83
1,23

Tableau 14: Teneur en amines hétérocycliques sur la croûte des viandes (d'après Moll, 2000)

c. Facteurs influençant la formation

La température, le mode de cuisson, la durée, la teneur en eau et en matières grasses du morceau influencent de façon significative la mutagénicité de la viande cuite (Moll, 2000).

Ainsi, une viande cuite à moins de 150° est moins mutagène vis à vis de *S. thyphymurium* que la même pièce cuite à plus de 150°. De même, la surface d'un steak cuit au barbecue est plus mutagène que celle du même steak bouilli et une viande frite est plus mutagène qu'une viande grillée ou passée au micro-ondes (Shiffman et Felton, 1990) (O'Brien, 1997). Par exemple, une saucisse fumée cuite pendant 6 minutes à 150° contient 8.7 fois moins de PhIP que la même saucisse cuite pendant 15 minutes à 230°, mais aussi plus de PhIP qu'une saucisse fraîche cuite 15 minutes à 230° (voir tableau 14).

Avec des méthodes de cuisson uniformes, le bœuf et le porc contiennent plus d'AH que le poulet, lui même plus que le poisson, sauf pour PhIP. Un bref préchauffage au micro-ondes d'une viande crue permettrait de diminuer la teneur en amines hétérocycliques de cette viande une fois cuite, en diminuant la quantité de créatinine. (Forman, 1999)

3. Mode d'action

Les AH ne sont pas directement cancérigènes. Elles nécessitent une activation métabolique.

Les AH sont absorbées et métabolisées par l'organisme animal, elles subissent une cascade de réactions enzymatiques, catalysées par le cytochrome P450 (CYP1A2), avec une N-hydroxylation, puis une acétylation, une sulfatation ou une réaction à la proline. On obtient alors des métabolites activés du type N-acétoxy, N-sulfonyloxy ou N-prolyloxy, qui génèrent des ions arylnitronium (voir figure 10). Ces ions forment des adduits avec l'ADN par réaction avec la guanine en position N7. De plus, des métabolites N-conjugués peu stable, excrétés par voie biliaire, peuvent restituer le métabolite N-hydroxylé au niveau du colon, où il subira sous l'action des colonocytes une acétylation (par une O-acétyltransférase). Ce recyclage semble augmenter la toxicité des amines hétérocycliques chez l'homme.

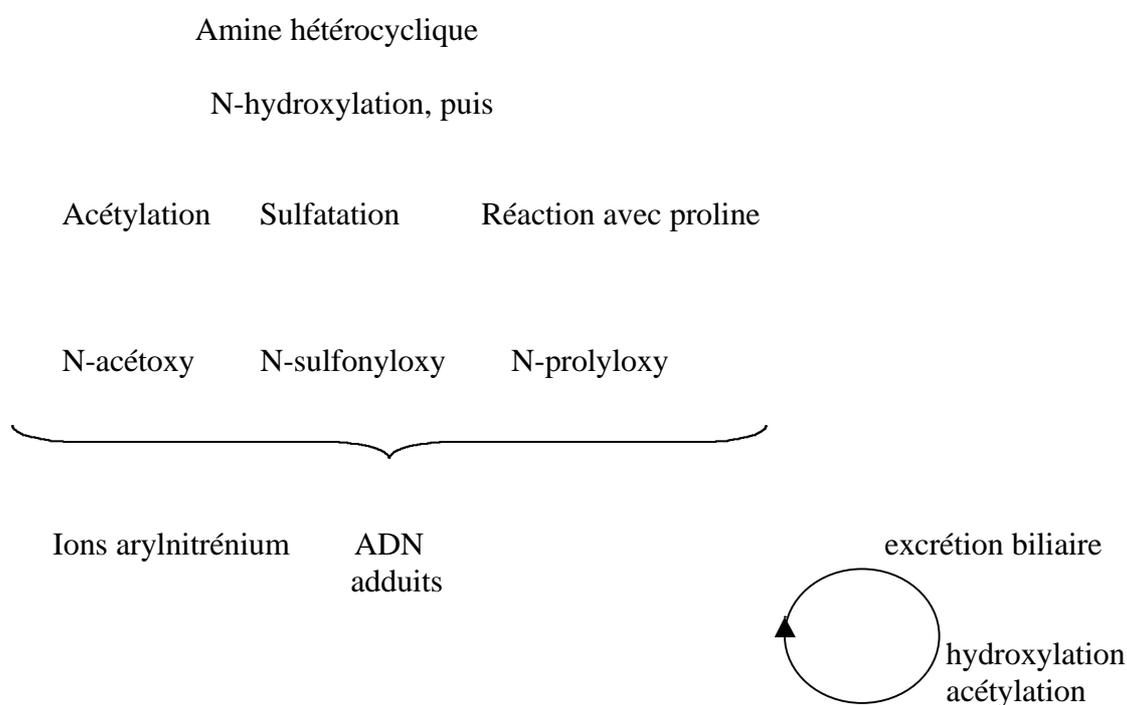


Figure 10: activation métabolique des amines hétérocycliques

Sur 19 AH identifiées, 10 ont montré des potentialités cancérigènes, administrée chez les rongeurs à des doses de 100 à 400 mg/kg. Le pouvoir cancérigène de 11 AH présentes dans la base de données de substances à potentiel cancérigène (CPDB) sur le rat, la souris et le singe cynomolgus a été comparé avec celui des autres substances contenues dans cette base de données. Le pourcentage d'AH cancérigène est plus élevé que le pourcentage des autres produits cancérigènes, elles sont plus souvent positives à la fois chez les rats et souris, et dans les 2 sexes (Gold, 1994). En comparaison avec les autres substances chimiques, les AH

induisent plus de tumeurs sur différents sites. Chez le rat 89% des AH produisent des mutations sur plus d'un site, contre 59% des autres mutagènes du CPDB.

4. Exposition

La consommation de viande cuite est le principal apport d'AH. PhIP et MeIQx sont les amines hétérocycliques les plus souvent rencontrées, viennent ensuite DiMeIQx, puis IQ et MeIQ. L'exposition varie énormément en fonction des habitudes culinaires et alimentaires de chacun, et des traitements industriels ou de la préparation que les aliments ont subis avant la cuisson.

Il existerait une teneur minimale moyenne en AH de 0.5 à 50 ng/g dans les produits carnés cuits (Gooderham, 1997). Le dosage de ces composés dans les aliments cuits et dans l'urine révèlent une exposition journalière continue dans le cadre d'une alimentation normale, par exemple des expositions à PhIP de l'ordre de 0.1 à 13.8 µg/personne/j et de MeIQx de 0.2 à 2.6 µg/personne/j (Moll, 1995). Fort heureusement la substance la plus fréquemment rencontrée, PhIP, aurait le pouvoir mutagène le plus faible, mais est tout de même considéré comme un cancérigène assez puissant (O'Brien, 1997).

5. Evaluation du risque

Même si les AH sont contenues dans nos aliments à des doses très faibles, elles font partie des substances les plus mutagènes connues. Elles sont à ce titre susceptibles d'expliquer la corrélation existant entre consommation de viande et cancer colorectal. De plus, l'humain pourrait présenter une sensibilité accrue par rapport aux rongeurs (Felton, 1997).

a. Etudes épidémiologiques

La viande rouge très cuite semble incriminée (Willett, 1990). Une étude cas témoin montre une corrélation positive entre cancer et consommation fréquente de viande bouillie, de sauce à base de jus de viande concentré, et surtout pour la consommation de morceaux de viande très grillés (Gerhardsson de Verdier, 1991). Dans une autre étude cas-témoin, les sujets consommant de la viande très cuite présentent une augmentation du risque de 3.5 par rapport à d'autres sujets plus modérés. De plus, cette même viande contient 10 fois plus de substances mutagènes qu'une viande cuite normalement (Schiffman et Felton, 1990).

Il existe une augmentation significative des adénocarcinomes coliques induits au DMH chez des rats nourris avec du bœuf bien cuit contenant une forte quantité d'AH, le fait que ce résultat soit lié avec un régime peu riche en graisse reste cependant à expliquer (Pence, 1998). L'exposition au MeIQ est associée à une augmentation de risque de 30 % pour le cancer du colon et 50 % pour le cancer du rectum dans une étude conduite en Suède. (Augustsson, 1999) Des photos montrées aux sujets ont permis d'approcher le degré de cuisson auquel ils soumettent leur viande. Ces types d'aliments déterminés ont été analysés pour déterminer leur teneur en amines hétérocycliques.

Dans une étude cas contrôle récente, l'ingestion de fortes quantités d'amines hétérocycliques est associée à un risque accru de cancer colorectal (Sinha, 2001). Le contenu en amines hétérocyclique de la ration des sujets est estimé d'après les modes et degrés de cuisson qu'ils décrivent. L'activité mutagène de la viande ingérée est corrélée positivement de façon significative au risque de cancer colorectal (RR= 3.1).

b. Sensibilité individuelle

Le risque pour l'homme, extrapolé des études de cancérogenèse colique du rat, semblent indiquer des valeurs comprises entre 1 /1000 et 1/10 000, c'est à dire 0.25% du total des cancers colorectaux (Layton, 1995).

Les sujets humains de phénotype « acétyleur rapide » semblent plus exposés au risque de cancer du colon (Lang et al 1994). On peut répartir la population humaine en 2 groupes : les « acétyleurs rapides » et les « acétyleurs lents », selon leur capacité à acétyler des substrats d'arylamine et d'hydrazine. Ohsako et Deguchi ont montré en 1990 que les humains possédaient deux gènes très proches, NAT1 et NAT2, localisés sur le chromosome 8 et codant pour une arylamine N-acétyltransférase, présente, l'une dans les tissus fœtaux et néonataux, l'autre dans le foie et le tractus digestif à partir du 9^e à 12^e mois de vie. Sur NAT2 peuvent être présentes 3 mutations principales, dites M1, M2, et M3, dont la résultante est une baisse d'activité de l'enzyme, et donc par là un phénotype d'acétyleur lent. Ces mutations présentent un caractère récessif, c'est à dire que pour obtenir un phénotype lent il faut que la mutation soit présente sur les deux chromosomes, tandis qu'un individu hétérozygote ou homozygote pour le gène sauvage sera classé « acétyleur rapide » (Minchin, 1993). Cette N acétyltransférase agit comme détoxifiant en transformant l'amine hétérocyclique en N- acétylamine (chez les animaux uniquement), ou alors participe à la toxicité, ce qui est observé chez l'homme, en recyclant les produits excrétés par voie biliaire.

Bien que toutes les études ne démontrent pas formellement l'association entre phénotype rapide et cancer colique, en rassemblant les données on constate que cette association est très significative ($P < 0.001$). La corrélation des résultats à des différences alimentaires pourrait justifier les résultats contradictoires observés.

Les acétyleurs rapides ayant une activité accrue du cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) seraient plus exposés au risque de cancer du colon (OR=2.86 95%CI=1.48-5.50). De plus, le risque relatif estimé de ces individus qui cuisent trop le viande rouge est estimé à 10.2 (95%CI=2.2-47.4) (Lang, 1993). Les individus mangeant de la viande très cuite et pourvus d'un métabolisme défavorable (phénotype « acylation rapide » et « CYP1A2 accru ») seraient 1000 fois plus exposés au risque de cancer colorectal que des individus non exposés (Felton, 1997). Ces résultats laissent à penser que les produits chimiques contenus dans la viande très cuite sont métabolisés par les enzymes NAT2 et CYP1A2 et contribueraient au cancer du colon. Ces enzymes participent à l'activation des procancérogènes et en leur présence le pouvoir mutagène des substances ingérées est augmenté.

6. Conclusion

Les risques d'augmenter l'incidence des cancers colorectaux existent, bien que les AH soient présentes à des concentrations faibles. Comme il paraît illusoire de les éliminer complètement, quelques règles d'hygiène alimentaires semblent à recommander. Il s'agit d'éviter des cuissons trop poussées, de protéger les résistances chauffantes des fours des éclaboussures, de précuire au micro ondes, d'éviter le contact de la nourriture avec les flammes dans le cas de barbecue. Cuire sans adjonction de matières grasses et ne pas consommer les parties très grillées, ou ne pas saucer le fond des poêles sont des règles simples à adopter. L'addition de glucose en quantité suffisante permettrait d'inhiber la formation des AH (Robbana, 1996), l'adjonction d'oignons par exemple aurait également un rôle protecteur. Enfin, un régime supplémenté en fibres a permis de diminuer la mutagénicité des fécès de volontaires humains.

II. N-nitrosamines

1. Définition

De l'interaction d'un composé aminé avec un agent nitrosant, comme les nitrites, résulte la formation de composés N-nitrosés, les nitrosamines et nitrosamides.

Ces nitrosamines sont des composés volatiles ou non, présents dans l'environnement (fort taux de nitrosamines volatiles dans les tanneries, ou les fabriques de pneumatiques), dans certains produits vulcanisés par exemple. Le tabac, certains cosmétiques et médicaments et la pollution atmosphérique sont d'autres sources. L'alimentation est également un fournisseur majeur de composés N-nitrosés. L'intérêt porté à ces composés résulte de la découverte par Magee et Barnes en 1956 du pouvoir cancérigène de la NDMA, nitrosodiméthylamine.

2. Origine

a. Des substrats de nitrosation:

Il s'agit des substrats azotés, à fonction amine (principalement secondaire), représentés par les acides aminés comme la proline, l'hydroxyproline et le tryptophane notamment, dont la viande est une source privilégiée. Les guanidines, composés dérivés de l'urée, en sont une autre source.

b. Des agents nitrosants :

Il s'agit des nitrites en présence de nucléophiles, des oxydes d'azote, et de l'acide nitreux. Les nitrates (comme le salpêtre) et les nitrites sont naturellement contenus dans notre alimentation (épinards, carottes par exemple) ou rajoutés comme additifs alimentaires. L'eau potable, par exemple peut contenir jusqu'à 50 mg/l de nitrates, et certains sols très riches en nitrates contaminent les cultures qui y poussent. Les salaisons représentent des denrées très riches en nitrites. Les opérations de chauffage et séchage des denrées carnées fumées imposent également un contact avec des gaz de combustion renfermant de l'azote moléculaire oxydable, ce qui représente une autre source d'agents nitrosants.

c. Des composés nitrosés (NOC ou N-nitroso compouds)

Les NOC peuvent être des contaminants des aliments, et donc à ce titre préformés. La contamination du malt à bière par les fumées du fuel utilisé pour le chauffer est un phénomène reconnu, par exemple (Lijinsky, 1999). Il peut également y avoir contamination

ou formation dans l'aliment au contact de caoutchouc dit « alimentaire », ou par suite d'une contamination avec des *Fusarium* dans des conditions de stockage insuffisantes (Moll, 2000). Ils peuvent également être formés *in vivo* (Bartsch, 1984).

3. Mise en évidence

a. Des composés volatiles

Les composés non volatiles sont analysés de façon standardisée par chromatographie gazeuse couplée au TEA (Thermal Energy Analyser) ou à la chimioluminescence. Cette méthode comporte une mesure électronique de la lumière infrarouge émise par le groupe NO libéré lors de la combustion par pyrolyse des composés nitrosés (Moll, 2000). Il s'agit des dérivés des dialkylamines, des imidoacides, et avec plus de difficultés les NOC dérivant des Nalkylurée et des Nalkyluréthanes, s'ils sont en quantité suffisante. Les dérivés non volatiles de la proline peuvent être analysés par HPLC (Lijinsky, 1999).

b. Des autres composés

Les NOC non volatiles comprennent deux groupes importants : les alkylnitrosamides (y compris alkylnitrosourée) et les nitrosamines hydroxylées, que les méthodes classiques ne permettent pas d'approcher. Rob Massey en 1997 précise la méthode de mesure de l'ATNC (Apparent Total N-nitroso Compound). Cette méthode permet de mesurer la quantité apparente totale des composés nitrosés dans un échantillon, sans tenir compte de la taille, structure ou stabilité de ceux-ci. Les prélèvements sont traités avec du bromure d'hydrogène dans de l'acide acétique glacial, ce qui a pour effet de cliver les groupements NO de tous les NOC. La quantification du NO se fait ensuite en utilisant la chimioluminescence (Massey, 1997). Cette méthode permet d'approcher des concentrations de NOC que l'on ne sait pas analyser autrement. Mais elle empêche les analyses individuelles; il existe de plus des possibilités d'obtention de faux négatifs et de faux positifs s'il y a contamination par des NOC ou traitement de nitrates et de nitrites.

4. Mode de formation des NOC

a. Réaction de nitrosation

Les nitrates sont transformés en nitrites par des enzymes bactériennes de la salive ou de l'estomac. Il y a ensuite nitrosation par ces agents nitrosants de composés aminés, notamment des acides aminés -ou d'autres nucléophiles-. Cette réaction assez complexe peut être modélisée de la façon suivante :



On obtient alors des, composés N nitrosés (NOC), c'est à dire des dérivés >N-NO (nitrosamines), mais aussi -C, -O, et S-nitroso.

b. Lieu de formation

La nitrosation des composés aminés peut se produire soit directement au sein des aliments, soit dans le tube digestif, (ou dans des zones inflammatoires), après la prise alimentaire. (Bories, 1996) Il existe aussi une NO synthase inductible, qui permettrait de transformer l'arginine de la viande en nitrates, par oxydation (Silvester, 1997).

Bartsch et al (1984) ont démontré la réalité de la formation de NOC in vivo en utilisant le nitrosoproline (NPRO), qui est un NOC non cancérigène. Ils ont prouvé qu'en administrant un jus végétal contenant des nitrates, puis une solution de proline (ne contenant pas de NPRO) à des volontaires et en mesurant la quantité de NPRO émise dans leurs urines sur 24h en utilisant le TEA, la quantité de NPRO émise est proportionnelle à la quantité de proline administrée, mais augmente exponentiellement avec la quantité de nitrate ingérée.

La quantité d'ATNC est multipliée par 30 entre la bouche et l'anus, ce qui met en avant la formation endogène des NOC (Hughes, 2001).

c. Rôle de la viande

Cette formation de NOC dépend de la quantité de viande ingérée. (Bingham, 1996 ; Hughes, 1997) Hughes compare la nitrosation fécale d'individus ingérant des rations comprenant 0, 60 ou 420 grammes de viande par jour. Il note une augmentation statistiquement significative de l'ATNC fécale pour le régime le plus riche par rapport aux deux autres (p=0.03). Cet effet est de plus dose-dépendant. Silvester et al en 1997 font les mêmes observations, et notent de plus un doublement de l'excrétion d'ammoniac avec un régime de 600g/j de viande par rapport à un régime de 40 g/j. Or l'ammoniac est un promoteur de la cancérogenèse colique expérimentale (Silvester, 1997).

Le type de viande semble jouer un rôle. Un régime à 60g de viande par jour et supplémenté en hème (caractérisant la viande rouge), augmente de façon significative l'excrétion fécale de NOC par rapport au même régime non enrichi, ou enrichi en fer inorganique (Cross, 2001). La viande augmente donc la nitrosation endogène totale, et le fer héminique semble impliqué.

d. Catalyseurs et inhibiteurs

La vitamine E, la vitamine C (qui réduit HNO_2 en NO) et certains composés phénoliques des plantes (ceux qui peuvent être rapidement oxydés en quinones grâce à la consommation des agents nitrosants) inhibent ces réactions de nitrosation (Pignatelli, 1995 et Bartsch, 1984). Les ions métalliques, les composés carbonyles, les ions Cl^- , I^- et SCN^- , (Bories et al, 1996) le thiocyanate (Bartsch 1984) et le fer, car c'est un facteur de nitrate réductase, (Silvester, 1997 et Bingham, 1997) ont au contraire un rôle de catalyseur.

e. Action de l'amidon

Un régime riche en glucides fermentescibles comme l'amidon résistant ne permet pas de faire diminuer de façon significative la quantité d'ATNC excrétée, en relation avec un régime riche en viande (Silvester, 1997).

5. Mode d'action des NOC

Plus de 300 composés N-nitroso ont montré une action cancérigène sur un grand nombre d'espèces. Des NOC produisent des tumeurs chez plus de 40 espèces animales différentes et possèdent des spécificités de cibles au niveau organique et cellulaire et une grande variété d'effets sur le génome (Bartsch, 1984), la dose et la durée d'exposition ont également une influence (Lijinski, 1999).

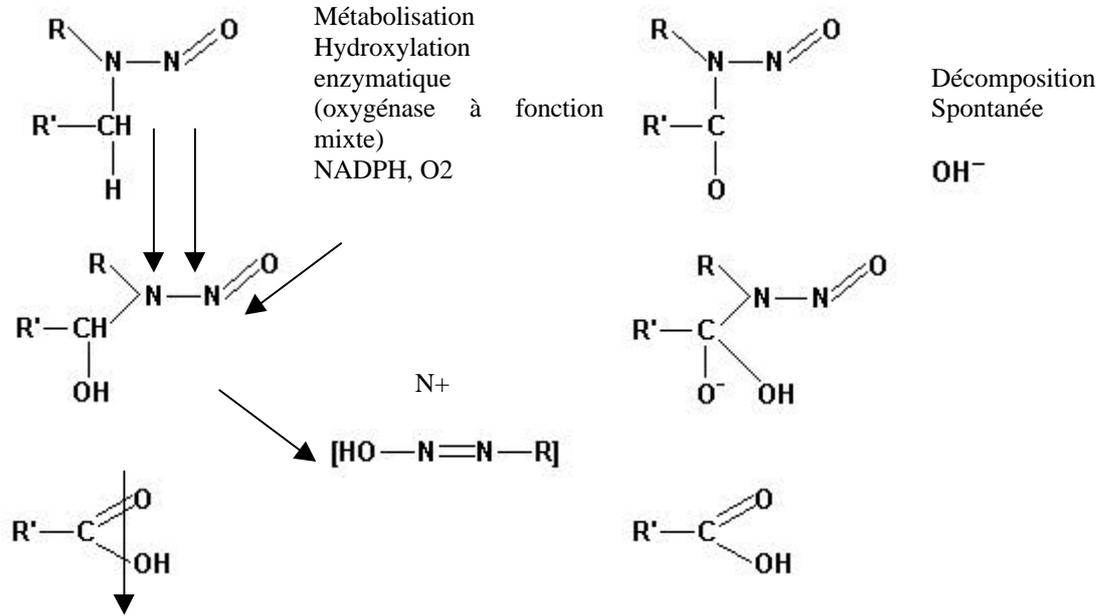
a. Formation du composé actif

Les NOC exercent leurs effets cancérigènes après conversion métabolique par les cytochromes P450 (nitrosamines) ou non enzymatique (nitrosamides), ce qui produit des dérivés instables. De nombreux organes et cellules de diverses espèces, dont l'homme, sont aptes à la réalisation du métabolisme des nitrosamines. Les produits actifs alcoylants issus de

ce métabolisme sont de puissants électrophiles qui peuvent réagir avec les sites nucléophiles de l'ADN, l'ARN et les protéines (Tricker, 1991).

NITROSAMINES

NITROSAMIDES



Formation des cancérigènes ultimes (électrophiles et mutagènes)

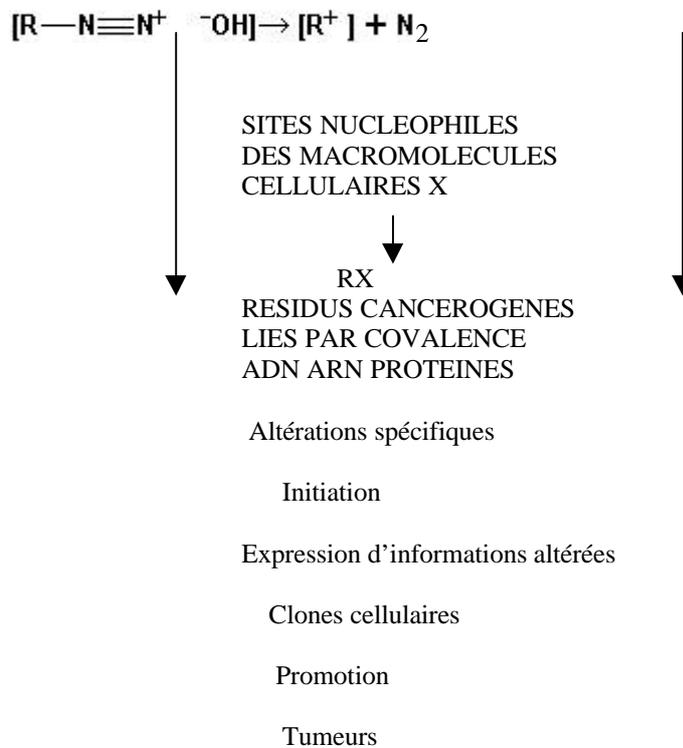


Figure 11: Composés nitrosés et cancérogène

b. Interaction avec l'ADN

Le processus d'alcoylation est l'élément indispensable mais non suffisant permettant d'expliquer la cancérogénicité des NOC, certaines lésions de l'ADN non réparées avant la réplication pouvant conduire à des mutations. Ces mutations peuvent initier une transformation néoplasique, peut être via l'activation de certains oncogènes cellulaires (Pignatelli, 1995). Les NOC peuvent provoquer l'alcoylation de pratiquement n'importe quel atome d'azote ou d'oxygène des bases puriques ou pyrimidiques des acides nucléiques. Certains atomes sont alcoylés préférentiellement, en fonction du pouvoir électrophile de l'agent alcoylant. Les conséquences ne seront pas les mêmes selon le site touché, les modifications sur l'atome d'oxygène sont capitales. L'addition d'un méthyle sur la position N7 de la guanine n'aura ainsi pas d'effet, alors qu'une méthylation en O6 de la guanine la fera mimer une adénine. De même, une méthylation en O4 de la thymine, la fera passer pour une cytosine lors de la réplication de l'ADN. Les mauvais appariements qui s'ensuivent correspondent à une mutation par substitution de bases : transition GC → AT et AT → CG.

Il existe 2 systèmes enzymatiques majeurs de réparation des bases alkylées de l'ADN ; l'ADN glycosylase, et l'O6 alkylguanine transférase. Ces deux systèmes sont à haut niveau de spécificité, mais laissent parfois échapper ces mutations.

6. Exposition

D'une manière générale, la viande et les charcuteries, les poissons fumés, salés, traités, la bière et certains fromages représentent les principales sources alimentaires de nitrosamines volatiles. La volaille, même fumée, en contient beaucoup moins (voir tableau 16). Les aliments contenant le plus de NOC sont les salaisons, surtout le bacon, et encore plus lorsqu'il est cuit. Une mesure des concentrations de NOC totaux dans quelques échantillons de denrées carnées révèle une moyenne de 2900µg/kg de NOC dans du bacon frit et 2400 µg/kg dans du bacon cru (d'après tableau 17). Le poisson en salaison et fumé japonais contiendrait jusqu'à 100µg/kg de NMDA(mais moins de NOC autres que le bacon) (Lijinsky, 1999). La viande traitée et fumée est particulièrement riche en NOC : en moyenne, 9800 µg/kg de NOC (d'après tableau 17).

a. La viande

Les trois nitrosamines volatiles les plus fréquentes et abondantes dans les produits carnés sont la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), la N-nitrosopyrrolidine (NPYR), la N-nitrosothiazolidine (NTHZ), la N-nitrosopipéridine (NPIP), la N-nitrososarcosine (NSAR), la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), la N-nitroso-dibutylamine (NBDA), la N-nitrosoproline (NPRO) et la N-nitrosohydroxyproline (NHPRO) (Moll, 2000). Les produits carnés traités par addition de nitrates et de nitrites (charcuteries) sont les plus pollués en nitrosamines volatiles. Par exemple, une pièce de bacon frit peut contenir jusqu'à 44 µg/kg de NDMA, 30 µg/kg de NPYR, 5 µg/kg de NDEA et 20 µg/kg de NPIP (résultats présentés dans le tableau 15). Cette tendance s'accroît encore lorsque ces produits sont frits. Mavelle, en 1991 a montré que 95% des 89 échantillons de produits dérivés du porc présents sur le marché français contenaient de la NDMA. Ceci dit, les valeurs de NDMA ne dépassaient 0.5µg/kg que dans 23% des échantillons, avec un maximum de 9.3µg/kg.

Ces valeurs ne représenteraient environ que 15% des NOC totaux.

b. Les produits de la mer

Les poissons sont une source assez importante de NDMA, on rencontre parfois de la NPYR, et plus rarement de la NDEA, de la NPIP et de la NBMA. Les nitrosamides NTCA, NPRO et NTHZ sont également représentés dans les produits salés, grillés et séchés.

Un européen ingèrerait environ 1mg/jour de nitrosamines et un japonais 1.8mg/jour (Pignatelli, 1995). Les japonais présentent cependant une incidence de cancers colorectaux plus faible que les européens, peut être par ce que la nitrosation endogène est moindre chez ce peuple qui ingère certes beaucoup de nitrosamines en raisons des larges quantités de poissons traités qu'ils consomment, mais aussi beaucoup de fibres et très peu de viandes.

Nitrosamine	Produit carné			
	Bacon frit ou fumé	Viandes traitées pour la conservation	Porc frais	Bœuf frais
NDMA	0,5--20 (21--44)	1--5 (6--20)	0,1--0,5	0,03--0,3
NPYR	1--30	0,5--5	0,01--0,05	0,01--0,05
NDEA	0,5--5	1--6 (7--91)	0,01--0,7	0,02--0,95
NPIP	0,5--20	1--9 (10--29)	0,01--0,2	0,01--0,1

Tableau 15: concentrations fréquentes (occasionnelles) en nitrosamines volatiles de quelques produits carnés (en µg/kg)

Composé N-nitrosé	Produit carné		
	bacon frit ou fumé	Viandes traitées pour la conservation	volaille fumée
NDBA		1--50	5,3
NTHZ	30	32/13700	
NHMTHZ	2,8		
NSAR		40	
NPRO		20--580	
NHPRO		10--560	
NTCA	14 000	1 620	1 240
NMTCA		28	98
NHMTCA		2 100	462
NOCA		40--70	
NMOCA		30--120	

Tableau 16: concentrations ou valeurs maximales en autres composés nitrosés dans quelques produits carnés (en µg/kg)

Produit	Concentration de NOC totaux (µg/kg)		
	Nbe d'échantillon	Moyenne	Echelle
Bacon frit	15	2 900	430--6 800
Bacon cru	10	2 400	490--4 200
Viande traitée en conserve	5	910	600--1 400
Viande traitée et fumée	5	9 800	2 500--18 000

Tableau 17: Composés N-nitrosés totaux dans quelques produits carnés

c. Tenue à la cuisson

La formation de nitrosamines est influencée par les concentrations en nitrites, la quantité de lipides, le mode, la température et le temps de cuisson, et la présence ou non d'inhibiteurs.

Il est notable que le NPYR est présent de façon systématique dans le bacon frit, alors qu'on n'en trouve quasiment pas avant cuisson, la proline en serait le précurseur majeur. On pense que les nitrites pourraient former un dérivé nitro-nitroso stable par réaction avec les acides gras insaturés, et qu'il serait transformé par la chaleur en NO, agent alkylant, qui réagirait alors avec la proline lors de la friture (Moll, 2000). Les nitrosamines formées grâce au nitrite se retrouvent en majorité dans les vapeurs et graisses extraites par la chaleur de la cuisson.

Des inhibiteurs de nitrosation ont été testés, pour être actifs, ils doivent être lipophiles, résister à la chaleur, être aptes à piéger les radicaux nitrosyles. Le palmitate d'ascorbyle apparaît beaucoup plus efficace que la vitamine C. A raison de 500 à 1000 mg/kg d'acide ascorbique sous forme d'acétates à longue chaîne additionné dans le bacon, la formation de nitrosamines a été réduite, jusqu'à 97% (Pignatelli, 1995).

7. Evaluation du risque

a. Sensibilité de l'homme

Les concentrations alimentaires en NOC de par une volonté législative et un effort des fabricants ont beaucoup diminué ces dernières années. Cependant ce n'est pas parce qu'ils sont en petite quantité qu'il faut négliger leur potentiel carcinogène. D'une part, parce qu'ils sont pour certains des cancérigènes puissants, et d'autre part parce qu'il existe une possibilité que l'homme soit très sensible à leur action, beaucoup plus sensible que les rongeurs de laboratoire (Lijinsky, 1999). Cette hypothèse est testée en comparant la sensibilité aux nitrosamines d'un homme fumant un paquet de cigarettes par jour, et d'un rat. L'homme ingère 0.06µg/kg/j de nitrosamines. Seulement 20% de cette dose est représentée par un NOC cancérigène puissant, le NKK. Cette tabagie est responsable de 10% d'incidence de cancers. Chez le rat, la dose minimale efficace pour induire une augmentation dans l'incidence des tumeurs de 1 à 4 % est de 40µg/kg/j de NDEA ou NMDA, qui sont des NOC cancérigènes puissants. Le rapport des doses provoquant entre 4 et 10 % de cancers est donc de 1/666.

La différence apparaît effectivement énorme et cela même si on considère qu'un homme peut fumer pendant 50 ans alors qu'un rat ne pourra être soumis à des nitrosamines que pendant 2 à 3 ans. L'humain serait donc plus sensible que le rat à la cancérogénicité des NOC. Il n'existe pas de dose seuil d'exposition chez l'animal.

On a observé que différentes nitrosamines avaient des effets co-cancérogènes. De plus, à côté des composés amenés par l'alimentation, il peut y avoir nitrosation dans le tractus digestif, et donc augmentation de la charge en N-nitrosamines.

b. Etudes épidémiologiques

Deux études cas-témoins ont comparé des patients présentant des adénocarcinomes de l'estomac et d'autres individus sains; à partir d'enquêtes alimentaires portant sur les consommations de nitrates, nitrites et N-dinitro-diméthylamine, a été montré qu'une consommation élevée de cette dernière était associée à un risque augmenté de cancer gastrique (Pobel, 1995 et Gonzales, 1994). D'autre part, une autre étude cas témoin (Riboli, 1991), a montré une augmentation très significative du cancer du rectum chez les sujets buveurs de bière (RR= 1.71), ce qui n'est pas observé pour d'autres boissons alcoolisées. Il est notable que les bières contenaient alors de fortes quantités de composés N-nitroso.

Des études de cohorte ont également montré une association entre augmentation de risque de cancer colo-rectal et forte consommation de viande transformée (Willett,1990; Giovannucci, 1994; Goldbohm, 1994).

Le niveau de consommation de viande apparaît très important. Une consommation de 60g/jour de viande rouge ne fait pas augmenter de façon significative l'excrétion de NOC, contrairement à des niveaux de 240 et 420 g/jour (Hughes, 2001) .

Knekt en 1999 a publié les résultats d'une étude de cohorte menée sur 24 ans sur près de 10 000 individus pour lesquels les consommations de nitrates, nitrites et NMDA ont été évaluées. Il rapporte une association positive significative entre consommation de NMDA et risque de cancer colorectal, le RR entre le quartile le plus faible et le plus fort étant de 2.12 avec un IC 95% de [1.04-4.33], cette association étant plus forte chez les femmes (Knekt, 1999). Il rapporte de plus une corrélation positive significative entre consommation de poisson fumé et salé et risque de cancer colorectal, et une association du même type, même si elle n'a pas été statistiquement significative entre consommation de salaisons, de viande et de saucisses.

8. Conclusion

En accord avec un certain nombre d'études épidémiologiques, il semble donc que l'ingestion de NOC provenant de l'alimentation soit corrélée avec une augmentation du risque de cancer colorectal. La viande pourrait contribuer au risque de cancer colorectal, car une augmentation de la part de viande dans la ration fait augmenter la quantité de NOC absorbée chez une espèce à priori très sensible.

III. Graisses et acides biliaires

L'alimentation occidentale, riche en viande plus ou moins grasse, semble incriminée dans nombre d'études épidémiologiques comme facteur de risque dans le cancer colorectal.

Un des mécanismes fréquemment mis en avant repose sur l'action des acides gras apportés par ce régime, et par les modifications qu'ils exercent sur le métabolisme des acides biliaires, et sur la flore colique.

1. Etudes épidémiologiques

Il existe, dans certaines études épidémiologiques, une forte corrélation entre consommation de graisses et cancer colorectal (Weindruch, 1991). Cependant dans les études de Giovannucci (1992 et 1994), et Willett (1990), l'énergie totale ingérée semble ne pas avoir d'effet. Il faut en fait dissocier la quantité de calories ingérées et celle consommées par l'activité du mangeur; l'excès pourrait représenter la partie dangereuse.

2. Métabolisme des acides biliaires

Les acides biliaires sont des dérivés du cholestérol synthétisés dans le foie. Ils sont sécrétés via la bile en réponse à l'arrivée d'un bol alimentaire, en quantité d'autant plus importante que la ration est grasse. Les acides biliaires primaires formés, acide cholique et chénodéoxycholique (AC et ACDC) sont sécrétés dans la bile sous forme de conjugués à la

glycine ou la taurine. Ils permettent la solubilisation du cholestérol par la formation de micelles, et jouent un rôle important dans la digestion et l'absorption intestinale des lipides. Les acides biliaires subissent un cycle entérohépatique: plus de 95% des acides biliaires arrivant dans l'iléum retournent dans le foie via la veine porte (voir figure 12). Selon le nombre de cycles entérohépatiques journaliers, un maximum de 20 % du pool des acides biliaires passe dans le colon par jour (Nagengast, 1995). Ils sont à cet endroit traités par les bactéries anaérobies de la flore colique, déconjugués et déhydroxylés pour donner naissance aux acides biliaires secondaires déoxycholiques (ADC) et lithocholique (ALC) par action de la 7 α hydroxylase. Les acides biliaires secondaires sont beaucoup moins hydrophiles que les acides primaires, l'ALC est le plus hydrophobe et sera donc le moins représenté dans l'eau fécale (Chaplin, 1999). D'autres dégradations bactériennes et altérations hépatiques les transformeront ensuite en acides biliaires tertiaires. L'ADC est partiellement réabsorbé, entre dans la circulation entérohépatique et est sécrété dans la bile, tandis que l'ALC est très peu réabsorbé. Les acides biliaires secondaires sont excrétés dans les fécès où ils représentent plus de 95% des acides biliaires (Nagengast, 1995).

3. Acides gras et cancer du colon

a. Induction d'une résistance à l'insuline

Un régime riche en graisses, pauvre en fibres, où les sujets font peu d'exercice pourrait induire une résistance à l'insuline. L'énergie en excès consommée quotidiennement a tendance à faire augmenter les taux circulants de glucose, de triglycérides et d'acides gras non estérifiés. En raison de l'hyperinsulinémie fréquente et permanente apparaît peu à peu une résistance des cellules à l'insuline, et donc une élévation des taux de triglycérides et d'acides gras non estérifiés, que les cellules n'utilisent plus assez. Une hyperinsulinémie et l'exposition à des substrats énergétiques favorise le développement de cellules possédant des récepteurs à ces facteurs de croissance, ce qui est le cas des cellules tumorales. La croissance cellulaire avec un contrôle du cycle déficient est donc favorisée. (Bruce, 2001)

b. Effets cancérigènes per se

Les acides gras alimentaires sont supposés avoir un rôle promoteur dans un certain nombre d'études, rôle différent selon le type d'acides gras incriminés. En cancérogenèse colique, les

acides gras polyinsaturés de la série n-6 (huiles végétales, principalement) sont généralement retrouvés promoteurs. Les acides gras saturés (graisses animales notamment) sont généralement retrouvés promoteurs, mais ne semblent pas avoir d'effet dans des expériences respectant des conditions isocaloriques (Bougnoux, 1996). Ils sont cependant cytotoxiques : l'augmentation de la concentration en acides biliaires solubles provoque une augmentation de l'activité lytique de l'eau fécale sur des érythrocytes ex vivo, et une augmentation de la prolifération des cellules de la muqueuse colique (Lapre, 1992). Les acides gras de la série n-3 (huiles marines) ne semblent pas promoteurs, et semblent même protecteurs quand ils remplacent leurs homologues en n-6.

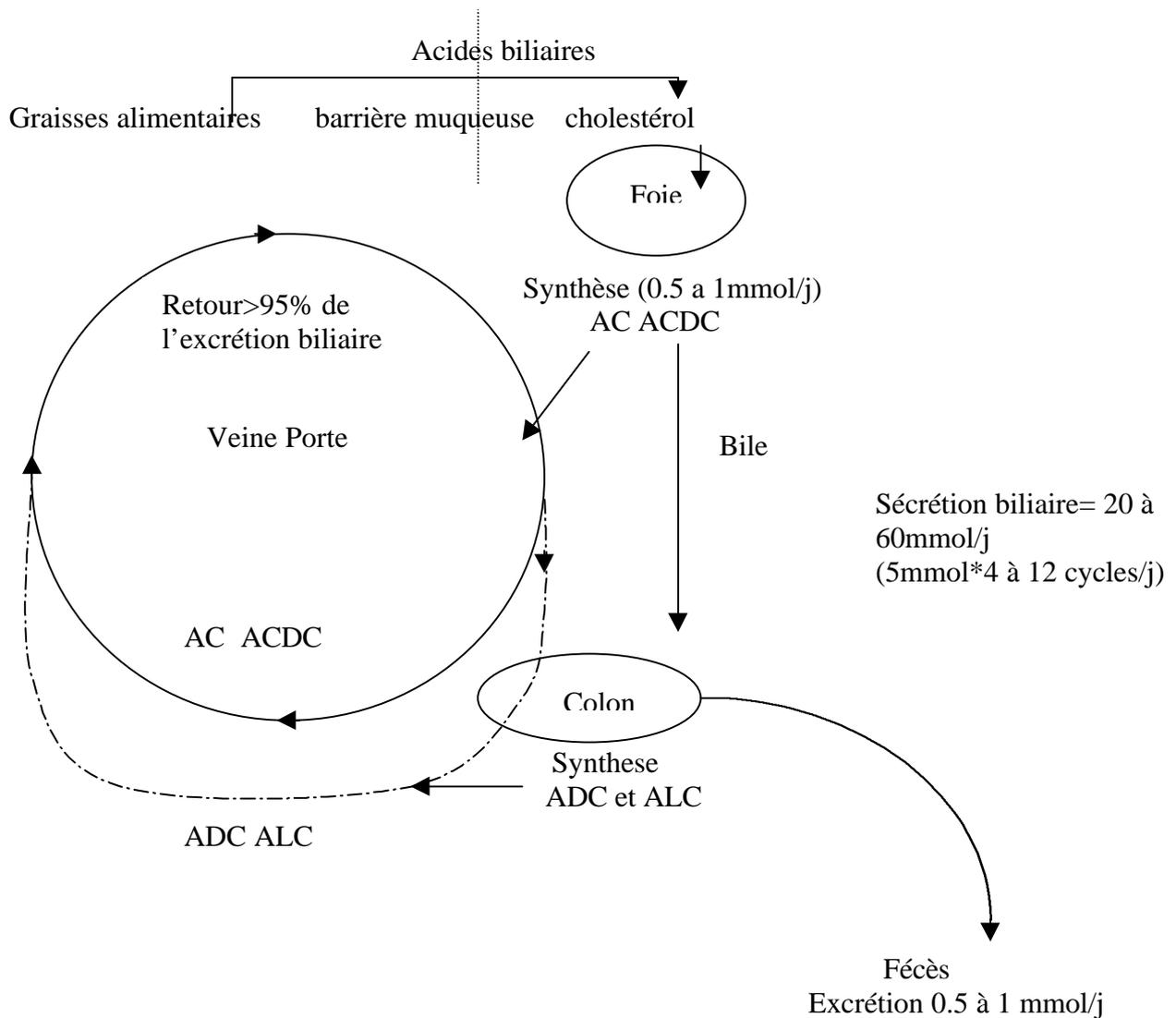


Figure 12: Cycle entérohépatique des acides biliaires chez l'homme

a. Augmentation des acides biliaires

Des populations à haut risque, qui ingèrent beaucoup de graisses et protéines animales, excrèteraient jusqu'à deux fois plus de stéroïdes biliaires dans leur fécès que des populations témoin (Nagengast, 1995). Les cancéreux excrètent plus d'acides biliaires (totaux, secondaires ou solubles dans l'eau fécale) et plus de cholestérol que les témoins (Le Quintrec, 1984), mais toutes les études ne retrouvent pas cette association (Bougnoux, 1996). Un régime riche en lipides augmente l'excrétion de la bile et donc celle des stéroïdes biliaires (Le Quintrec, 1984).

b. Cytotoxicité

Il a été démontré que les acides biliaires sont cytotoxiques, de même que les acides gras libres retrouvés dans la lumière colique (Lapre, 1992). Les acides biliaires secondaires ont une action détergente (Chaplin, 1998). Retrouvés dans l'eau fécale, ils endommagent l'épithélium colique conduisant ainsi des cellules épithéliales vers l'apoptose, et entraînent une prolifération muqueuse compensatrice, qui pourrait être responsable de l'augmentation du risque de cancer colorectal. Cette hyperprolifération pourrait mener à l'expansion clonale de cellules tumorales, et augmente le risque d'apparition de mutations endogène de l'ADN. Ainsi, les changements du régime alimentaire, qui font augmenter la concentration en acides biliaires dans le colon conduisent à une prolifération de la muqueuse, en réponse à la perte cellulaire consécutive à la rupture de l'intégrité membranaire des cellules muqueuses (Bruce, 1987). Les acides biliaires auraient donc un rôle promoteur, démontré par des études les associant à des agents d'induction de la cancérogenèse colique. L'agent le plus promoteur est le LCA qui est aussi le moins soluble. L'adjonction d'acide cholique à 0.2% au régime de rats initiée à l'AOM augmente ainsi le nombre de tumeurs observées (Bruce, 1987). De plus, les acides biliaires secondaires ont des effets co mutagènes démontrés par le test d'Ames (Nagengast, 1995).

Les mécanismes de cytotoxicité incluraient des effets de membrane et intracellulaires : rupture de l'intégrité de membrane, action sur la production de PGE2 (prostaglandine E2) qui agit comme modérateur de l'activité prolifératrice, stimulation de la protéine kinase C agissant sur la promotion tumorale et les facteurs de croissance (Nagengast, 1995). La conservation des graisses et leur rancissement oxydatif génère des composés radicalaires génotoxiques, tels les peroxydes, qui pourraient également être impliqués dans l'association entre graisses et cancer (Bruce, 1987).

c. Rôle de l'environnement colique

Un régime à risque, c'est à dire riche en graisses, modifie à long terme l'équilibre de la microflore colique (Chaplin, 1998).

On peut noter une augmentation du nombre d' anaérobies (Bactéroïdes et Clostridies) qui peuvent intervenir sur le noyau stérol et la production de 7á hydroxylase, favorisent la production d'acides biliaires secondaires, ainsi qu'une diminution du nombre d'Eubactéries et d'Entérocoques. Or, les acides biliaires secondaires dus à l'action de la microflore sont les plus toxiques. Un régime hypocalorique a une action sur la prolifération de la flore colique, rétablissant les conditions initiales, ce qui pourrait avoir un rôle protecteur (Bougnoux, 1996). De plus, dans le cadre d'un régime « à risque », la flore clostridienne peut produire du H₂S, composé hautement toxique et responsable d'inflammation colique; cette condition est aggravée par l'apport alimentaire de viande riche en acides aminés soufrés (Magee, 1999).

La flore colique peut également produire de l'ammoniac à partir des protéines, ce qui a pour conséquence de faire augmenter le pH intestinal qui régule la solubilité des acides biliaires dans l'eau fécale. Cet ammoniac est de plus un promoteur de la cancérogénèse colique expérimentale (Clinton, 1988).

Les acides biliaires seraient rendus insolubles par le calcium, ce qui diminuerait leur toxicité. Une inflammation focale pourrait également jouer un rôle. Un régime pauvre en calcium et riche en phosphate, dont la consommation régulière de charcuterie est un parfait exemple, et pauvre en probiotiques bloquant les fuites intercellulaires ouvre les jonctions serrées entre les cellules épithéliales coliques. Ce phénomène accroît la perméabilité colique, les faces basales et latérales des cellules épithéliales et les cellules de la lamina propria sont donc plus exposées aux composés toxiques et aux facteurs de croissance présent dans la lumière colique. (Bruce, 2001) L'ouverture et la fermeture successive des jonctions serrées par des facteurs alimentaires tendrait à sélectionner des cellules possédant une mutation sur le gène Apc. Celui ci est reconnu pour affecter la possibilité de fermeture des tight junctions et l'expression de la cadhérine, une protéine d'adhésion dont dépend le fonctionnement de ces jonctions.

L'abaissement du pH colique, en diminuant leur solubilité dans l'eau fécale, diminuerait également l'activité des acides biliaires (Bruce, 1987).

d. Inhibition de l'apoptose

Les acides biliaires comme le LCA sont connus pour induire l'apoptose des cellules du colon, de même que le ferait la DMH, avec des effets moins marqués. Cependant, chez des souris traitées au DMH, et recevant par la suite du LCA dans leur alimentation, on a pu constater une suppression de l'apoptose, qui est complète dans les deux tiers profonds de la muqueuse colique et à la hauteur de 60 % dans le tiers exposé à la lumière (Kozoni, 2000). De plus, des rats nourris avec du CDCA ou du DCA présentent un index d'apoptose moindre par rapport à d'autres rats contrôle ou nourris avec un régime riche en graisse, mais une activité cytolitique de l'eau fécale également augmentée (Barone, 2002) .

Les cellules épithéliales coliques pourraient devenir résistantes à l'apoptose induite par les acides biliaires. Une perturbation au niveau mitochondrial pourrait être mise en cause, avec intervention de l'AMPc (Webster, 2002). Or ce système permettrait de sélectionner des souches de cellules à l'ADN endommagé, ce qui aurait pour conséquence la sélection des cellules mutées, et de là un risque de cancer colorectal augmenté (Barone, 2002) .

5. Conclusion

Le régime alimentaire occidental favorise donc l'augmentation des concentrations coliques en acides gras et acides biliaires aux propriétés cytotoxiques, ce qui ferait augmenter le risque de cancer colorectal. De plus, la part de ce mécanisme dans l'augmentation du risque est mise en exergue, lorsque l'on considère les différences épidémiologiques entre les consommations de viande rouge et blanche, dont le contenu en acides gras n'est pas similaire. En effet, le rapport des acides gras poly insaturés sur les acides gras saturés est de 0.1 pour le bœuf et de 0.7 pour le poulet, par exemple. Cependant, la viande, principal aliment incriminé dans les études épidémiologiques, est loin de représenter la source unique en matières grasses de la ration journalière. Or, on n'observe pas d'augmentation du risque de cancer colorectal associée avec la consommation d'huiles végétales (Willett, 1996) .

IV. Fer

1. Apports

Le fer est un oligo élément qui est associé à de nombreux systèmes dans l'organisme : enzymes d'oxydoréduction (cytochrome oxydase, catalase...) ferritine, hémosidérine, hémoglobine, myoglobine, etc. Il est également impliqué dans les mécanismes immunitaires, le maintien des capacités physiques.

Le coefficient d'absorption du fer varie de 1 à 2 % quand il est contenu dans du riz, à 3 à 4 % dans les légumes, et jusqu'à 16 à 22 % dans la viande. (Moll, 2000)

2. Etudes épidémiologiques

La grande majorité des études montrent une association entre la consommation de viande rouge et le risque de cancer du colon (Willett, 1994, Giovannucci, 1995). De par leur richesse en viande, nos régimes occidentaux font augmenter les apports en fer, et aussi la teneur en fer des fécès.

La viande est l'aliment qui apporte le plus de fer assimilable, mais aussi contient des substances potentiellement initiatrices (amines hétérocycliques) et promotrices (graisses saturées, cholestérol, NOC, mais aussi énergie). Une association significative entre les apports alimentaires en fer et cancer du colon a été décrite (Stevens, 1988). Dans une étude cas-témoin, Nelson en 1994 a montré que dans le quintile possédant le plus fort taux de ferritine sérique, le risque relatif de cancer est multiplié par 3 ou 4. Chez des patients atteints de colites ulcéreuses qui saignent, ce qui provoque un apport de fer supplémentaire dans le tube digestif, et une capacité accrue pour leur organisme à absorber le fer, le risque relatif serait multiplié par dix ou vingt (Weinberg, 1993). De là est née l'hypothèse qu'un excès de fer pourrait être promoteur pour les tumeurs du colon, en favorisant l'agression oxydante (Babbs, 1990, Nelson, 1992).

3. Cancérogenèse expérimentale

En additionnant une forte quantité de fer sous forme de fumarate de fer (3.5% dans l'aliment pendant 70 jours) on augmente la promotion des tumeurs coliques préalablement induites par la diméthylhydrazine chez la souris (Siegers, 1988 et 1992).

Cependant cet effet promoteur n'est pas retrouvé dans toutes les études. Par exemple, en supplémentant en fer (FeCl₃ à 0.5% dans l'eau de boisson) pendant 2 ans des rats non initiés à l'azoxyméthane, on n'observe pas d'effet cancérigène (Sato, 1992). Lai et al en 1997 ne trouvent pas d'augmentation du risque en terme d'incidence et de nombre de tumeur par rat pour des animaux traités au DMH et nourris avec de la viande ou de la caséine supplémentée en fer, malgré l'augmentation du fer sérique chez les animaux recevant du boeuf (Lai, 1997). Si on ajoute de l'acide phytique dans l'alimentation de rats et souris initiés à l'azoxyméthane, on constate une forte diminution de l'incidence des tumeurs (Graf et Eaton, 93). Mais le phytate n'agit probablement pas sur la cancérogenèse en chélatant le fer libre, mais en modifiant la transduction du signal de prolifération cellulaire.

4. Mécanismes

Habituellement, l'homme ingère très peu de produits génotoxiques, l'initiation des cancers pourrait venir des radicaux libres, qui pourraient aussi jouer un rôle dans la promotion de cancers.

5. Fer libre

Le fer libre, c'est à dire ni chélaté, ni fixé sur une protéine, catalyse très efficacement la production de radicaux libres dont le radical hydroxyle (OH.) très instable (Herbert et al 94), ce système est basé sur la réaction de Fenton :



La vitamine C aggrave ce cycle oxydatif, car elle permet un recyclage du fer ferrique en fer ferreux, et augmente la libération de ce fer catalytique par la transferrine. De plus les pigments biliaires, dépendants de l'apport de viande, supporteraient le processus oxydatif en solubilisant le fer catalytique (Babbs, 1990).

Quand les réserves en fer sont élevées (10% des Américains), le fer se comporterait comme un oxydant puissant. Le fer serait impliqué dans le stress oxydatif d'au moins trois façons : en facilitant la formation de radicaux hydroxyles, en favorisant la décomposition des peroxydes lipidiques et en accélérant l'oxydation non enzymatique de plusieurs molécules, dont le glutathion (Astier, 1996).

6. Rôle de l'hème

Cependant, toutes ces études ne permettent pas d'expliquer la différence d'association épidémiologique retrouvée entre les viandes rouges et blanches. De plus, beaucoup d'études similaires avec des supplémentations très fortes en fer n'ont pas permis de voir une augmentation de la peroxydation lipidique, ou une hyperprolifération de l'épithélium colique en réponse à un stress oxydatif (Sesink, 2001).

Un autre mécanisme a récemment été proposé, faisant intervenir le fer sous sa forme « native » dans la viande : l'hème. L'hème est constitué d'une structure tétrapyrrolique arrangée autour d'un atome de fer, sa structure mime celle de la bilirubine. La viande rouge est plus riche en hème que la viande blanche : 0.25 à 0.5 $\mu\text{mol/g}$ dans le boeuf contre 0.02 à 0.05 $\mu\text{mol/g}$ dans le poulet. La majorité de l'hème est absorbé dans le colon, et la concentration fécale en hème est multipliée par dix chez des individus ayant consommé du boeuf par rapport à ceux qui ont ingéré du poulet.

L'hème a des propriétés catalytiques dans la formation de radicaux oxygénés et pourrait avoir un effet cytotoxique. Un régime enrichi en hème et huile de maïs augmente de façon significative l'incidence des tumeurs chez des rats initiés au MNU. Des radicaux peroxylys issus de l'interaction entre hémoglobine et lipides polyinsaturés semblent incriminés (Sawa, 1998).

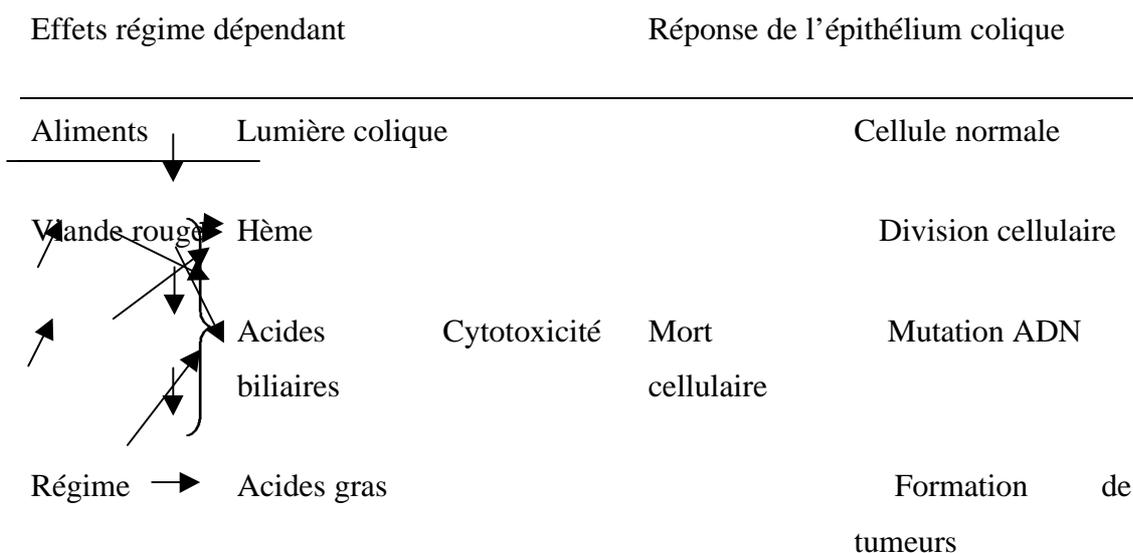


Figure 13: Rôle de l'hème dans la cancérogenèse colique.

A un régime pauvre en calcium et fibres tel que les régimes occidentaux actuels a été ajouté soit de la bilirubine, soit de l'hème purifié (1.3 μ mol/g) soit ses composants, à savoir fer et protoporphyrine IX dans les mêmes quantités pendant 14 jours chez des rats. Seul le régime avec l'hème augmente la prolifération de l'épithélium colique, les processus de peroxydation et l'activité cytolitique de l'eau fécale, qui contient des composants de l'hème solubilisés (Sesink, 2001). De plus, de l'eau fécale « témoin » additionnée d'hème purifié n'a pas d'activité cytolitique. L'hème serait donc métabolisé dans le tube digestif, ce qui modifie l'activité cytolitique et la prolifération épithéliale. Ces effets se produisent à partir d'une dose de 0.08 μ mol/g d'aliment. Une autre expérience montre que pour un régime très pauvre en graisses (<10%), ces effets sont légèrement inhibés, tandis qu'un régime occidental à 30-40% de graisses renforcerait ces effets. Le haut niveau de gras aurait peu d'effet en soi.

L'adjonction de phosphate de calcium au régime provoque une diminution du métabolisme intestinal de l'hème et de la solubilisation de ses composants dans l'eau fécale, ainsi qu'une inhibition de l'activité cytolitique et de la prolifération épithéliale hème induite. L'hème alimentaire serait précipité et la formation ou solubilisation du composé cytolitique hème-induit dans l'eau fécale serait prévenue (Sesink, 2001). Le composé provenant du métabolisme de l'hème posséderait un haut poids moléculaire, serait soluble dans les lipides, et ne serait pas héminique, de par la modification de ses groupements vinyls.

Ces expériences tendent à donner un rôle prépondérant à l'hème dans la cancérogenèse colique chez le rat. Cependant, son rôle exact chez l'homme reste encore à mettre en évidence. L'hème utilisé ici (de l'hémine où le fer est « stabilisé » par un atome de chlore) ne provient pas d'un régime carné, celui-ci pourrait avoir un devenir différent chez l'homme. De plus, le rôle de la cuisson reste à déterminer: la cuisson à faible température semblerait faire diminuer de façon plus nette la concentration en hème de la viande, facteur n'intervenant pas chez le rat.

Dans une étude menée chez des rats nourris avec un régime pauvre en calcium a été testé l'influence d'une supplémentation de 0.05mmol/kg d'aliment d'hème. Il a été noté que le régime riche en hème réduit la capacité d'absorption de l'épithélium colique, et provoque une diminution du nombre de cellules gobelets. Ces résultats suggèrent une diminution de la différenciation des cryptes et de l'exfoliation des colonocytes (VanLieshout, 2002 (2)). De plus, ce régime provoque une modification de l'expression des gènes au niveau de l'épithélium colique, à savoir augmentation de l'expression du gène codant pour une protéine encore inconnue, dont on peut dire qu'elle posséderait un domaine pentraxine (VanLieshout, 2002 (1)).

7. Conclusion

Ces travaux montrent une association entre les réserves de fer et certains cancers, mais ne permettent cependant pas d'affirmer qu'une alimentation riche en fer augmente le risque de cancer colorectal. Cependant, ils incitent à manier les compléments alimentaires avec la plus grande circonspection. On ne peut en effet pas recommander la supplémentation en fer pour les individus non carencés ou dans les aliments grand public. Par ailleurs l'association de la vitamine C avec des suppléments de fer n'est pas non plus recommandé, une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un complément de fer avec de la vitamine C a d'ailleurs été refusé il y a quelques années par la France qui l'a qualifié de « bombe oxydative » (Astier, 1996). L'hème contenu dans la viande rouge semble impliqué, de par ses propriétés cytotoxiques et la peroxydation lipidique qu'il induit.

V. Conclusion

Les études épidémiologiques suggèrent que 60 à 80% des cancers colorectaux pourraient être prévenus par une meilleure alimentation. (Cummings et Bingham, 1998) La connaissance des divers mécanismes impliquant la viande et de leur part dans l'augmentation du risque nous semble essentielle. Les diverses hypothèses que nous présentons semblent toutes plausibles. Cependant, l'inconstance des résultats épidémiologiques et le manque de preuves expérimentales font qu'il est difficile d'établir des recommandations alimentaires incontestables.

Conclusions

Les viandes, et notamment les charcuteries sont les aliments les mieux reliés au risque de cancer colorectal en épidémiologie. Ces aliments sont le plus fréquemment retrouvés comme facteurs de risque, et sont aussi ceux qui présentent les risques relatifs les plus élevés globalement. Cependant, l'effet des viandes a été peu étudié chez l'animal, et la plupart de ces études expérimentales ne confirment pas (ou peu) les études épidémiologiques. A ce jour, les études épidémiologiques tendent à montrer une augmentation du risque de cancer colorectal pour les individus consommant beaucoup de viandes rouges, le risque serait même multiplié par trois ou quatre à poids égal pour la charcuterie (Norat, 2002)

Plusieurs hypothèses ont été avancées quand au rôle promoteur possible de la viande dans le cancer colorectal, qui semblent toutes plausibles: apport de graisses animales saturées qui auraient un pouvoir promoteur (Reddy, 1976), apparition d'amines hétérocycliques lors de la cuisson (Felton, 1997), présence de nitrosamines qui peuvent être formées de façon endogène (Bingham, 1997), libération d'un facteur toxique par métabolisme de l'hème (Sesink, 2001).

En attendant la confirmation de ces hypothèses, il me semble personnellement prudent de limiter la consommation de viandes, surtout rouges, très cuites, et de charcuteries. Si manger une côte de boeuf au barbecue peut être un des petits bonheurs de la vie, il me semble que le plaisir sera encore plus grand si on n'en consomme pas tous les jours ! L'ensemble des recommandations présentées en annexe 2 semble raisonnable en tous sens : il ne s'agit pas de se focaliser sur son alimentation, ou de devenir végétalien, ne serait parce qu'à mon sens il s'agit d'un régime difficile à équilibrer et à vivre au quotidien. Cependant, boire de l'alcool (un peu), ne pas fumer (du tout), bouger et manger raisonnablement, mais sans mener un vie d'ascète me semblent les meilleures mesures de prévention, et finalement assez faciles à suivre. Au final, rappelons que « c'est la dose qui fait le poison » !

aliment,teneur en protéines	tryptophane (g)	thréonine (g)	isoleucine (g)	leucine (g)	lysine (g)	méthionine (g)	cystine (g)	phénylalanine (g)	tyrosine (g)	valine (g)	arginine (g)	histidine (g)
lait												
de vache écrémé (3,5%prot)	0,049	0,161	0,223	0,344	0,272	0,086	0,031	0,17	0,178	0,24	0,128	0,092
condensé,sucré (8,1% prot)	0,114	0,374	0,518	0,796	0,631	0,198	0,072	0,393	0,413	0,557	0,296	0,214
caséine(100%prot,N*6,29)	1,335	4,277	6,55	10,05	8,013	3,084	0,382	5,389	5,819	7,393	4,07	3,021
œufs frais entiers(12,8%prot)	0,211	0,637	0,85	1,126	0,819	0,401	0,299	0,739	0,551	0,95	0,94	0,307
viande												
bœuf												
carcasse maigre(18,8%prot)	0,22	0,83	0,984	1,54	1,642	0,466	0,238	0,773	0,638	1,044	1,212	0,653
carcasse grasse (16,3%prot)	0,19	0,72	0,853	1,335	1,424	0,404	0,206	0,67	0,553	0,905	1,051	0,565
flanchet(19,9%prot)	0,232	0,879	1,041	1,63	1,738	0,494	0,252	0,818	0,675	1,105	1,283	0,691
hamburger(16%prot)	0,187	0,707	0,837	1,311	1,398	0,397	0,202	0,658	0,543	0,888	1,032	0,556
cote(17,4%prot)	0,203	0,768	0,91	1,425	1,52	0,432	0,22	0,715	0,59	0,966	1,122	0,604
gite(19,5%prot)	0,228	0,861	1,02	1,597	1,704	0,484	0,246	0,802	0,661	1,083	1,257	0,677
romsteck(16,2%prot)	0,189	0,715	0,848	1,327	1,415	0,402	0,205	0,666	0,55	0,899	1,045	0,562
aloyau(17,3%prot)	0,202	0,764	0,905	1,417	1,511	0,429	0,219	0,711	0,587	0,96	1,116	0,601
en conserve(25%prot)	0,292	1,104	1,308	2,048	2,184	0,62	0,316	1,028	0,848	1,388	1,612	0,868
séché ou fumé(34,3%prot)	0,401	1,515	1,795	2,81	2,996	0,851	0,434	1,41	1,163	1,904	2,212	1,191
mouton												
carcasse maigre(17,1%prot)	0,222	0,782	0,886	1,324	1,384	0,41	0,224	0,695	0,594	0,843	1,114	0,476
carcasse grasse(13%prot)	0,168	0,595	0,674	1,007	1,052	0,312	0,171	0,528	0,451	0,641	0,847	0,362
gigot(18%prot)	0,233	0,824	0,933	1,394	1,457	0,432	0,236	0,732	0,625	0,887	1,172	0,501
cotelette(14,9%prot)	0,193	0,682	0,772	1,154	1,206	0,358	0,195	0,606	0,517	0,734	0,97	0,415
épaule(15,6%prot)	0,202	0,714	0,809	1,208	1,263	0,374	0,205	0,634	0,542	0,769	1,016	0,434
porc												
carcasse maigre(14,1%prot)	0,183	0,654	0,724	1,038	1,157	0,352	0,165	0,555	0,503	0,733	0,864	0,487
carcasse grasse(9,8%prot)	0,127	0,455	0,503	0,721	0,804	0,245	0,114	0,386	0,35	0,51	0,601	0,339
jambon frais(15,2%prot)	0,197	0,705	0,781	1,119	1,248	0,379	0,178	0,598	0,542	0,79	0,931	0,525
échine(16,4%prot)	0,213	0,761	0,842	1,207	1,346	0,409	0,192	0,646	0,585	0,853	1,005	0,567
bacon migras(9,1%prot)	0,095	0,306	0,399	0,728	0,587	0,141	0,106	0,434	0,234	0,434	0,622	0,246
aliment,teneur en protéines	tryptophane (g)	thréonine (g)	isoleucine (g)	leucine (g)	lysine (g)	méthionine (g)	cystine (g)	phénylalanine (g)	tyrosine (g)	valine (g)	arginine (g)	histidine (g)

veau													
gite(19,5%prot)	0,256	0,846	1,03	1,429	1,629	0,446	0,231	0,792	0,702	1,008	1,27	0,627	
épaule(19,4%prot)	0,255	0,841	1,024	1,422	1,62	0,444	0,23	0,788	0,698	1,003	1,263	0,624	
ragout(18,3%prot)	0,24	0,793	0,966	1,341	1,528	0,419	0,217	0,744	0,659	0,946	1,192	0,589	
poulet													
chair crue	0,25	0,904	1,13	1,605	1,818	0,592	0,274	0,849	0,722	1,061	1,29	0,664	
chair rotie ou frite	0,25	0,877	1,088	1,49	1,81	0,537	0,277	0,811	0,725	1,012	1,302	0,593	
poissons													
morue fraiche(16,5%prot)	0,164	0,715	0,837	1,246	1,447	0,48	0,222	0,612	0,446	0,879	0,929	-	
morue séchée(81,8%prot)	0,811	3,547	4,149	6,178	7,172	2,382	1,099	3,036	2,212	4,358	4,607	-	
anguille(18,6%prot)	0,185	0,806	0,943	1,405	1,631	0,542	0,25	0,69	0,503	0,991	1,048	-	
haddock(18,2%prot)	0,181	0,789	0,923	1,374	1,596	0,53	0,245	0,676	0,492	0,97	1,025	-	
saumon frais(17,4%prot)	0,173	0,754	0,883	1,314	1,526	0,507	0,234	0,646	0,47	0,927	0,98	-	
produits dérivés													
foie de bœuf(19,7%prot)	0,296	0,936	1,031	1,819	1,475	0,463	0,243	0,993	0,738	1,239	1,201	0,523	
Saucisses de													
Francfort(14,2%prot)	0,12	0,582	0,688	1,018	1,143	0,3	0,177	0,518	0,461	0,713	0,986	0,382	
fromage de tete(15%prot)	0,079	0,418	0,509	0,946	0,907	0,25	0,209	0,569	0,569	0,617	1,075	0,278	
fruits,légumes													
lentilles(25%prot)	0,216	0,896	1,316	1,76	1,528	0,18	0,294	1,104	0,664	1,36	1,908	0,548	
oranges(0,9%prot)	0,003	-	-	-	0,024	0,003	-	-	-	-	-	-	
patates crues(2%prot)	0,021	0,079	0,088	0,1	0,107	0,025	0,019	0,088	0,036	0,107	0,099	0,029	
carottes crues(1,2%prot)	0,01	0,043	0,046	0,065	0,052	0,01	0,029	0,042	0,02	0,056	0,041	0,017	
concombre(0,7%prot)	0,005	0,019	0,022	0,03	0,031	0,007	-	0,016	-	0,024	0,053	0,001	
tomates(1%prot)	0,009	0,033	0,029	0,041	0,042	0,007	-	0,028	0,014	0,028	0,029	0,015	

Annexe 1

Tableau 18 :Teneur en protéines et acides aminés dans une portion de 100 g de différents aliments (d'après USDA, 1966)

Résumé des recommandations InVS - DGS - NACRe
Institut Veille Sanitaire- Direction Générale de la Santé
Réseau National Alimentation Cancer Recherche
Brochure destinée à l'ensemble des médecins et professionnels de santé français,
sera distribuée début 2003. (version de février 2002)

Un certain nombre de facteurs semblent être associés à un moindre risque de cancer :

1. **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
2. **un poids stable sans surcharge pondérale** (indice de masse corporel (Poids/taille²) maintenu entre 18,5 et 25) en limitant le gain de poids à moins de 5 kg durant la vie adulte..
3. **un mode de vie actif** correspondant à un niveau d'activité physique de 1.75 (exprimé sous forme de multiple du métabolisme basal). Faire au moins une demi-heure de marche, ou une activité similaire, par jour et une activité physique vigoureuse d'au moins une heure, par semaine.
4. **la consommation d'au moins cinq fruits et légumes variés** (soit entre 400 et 800 grammes par jour). La consommation d'aliments riches en fibres (fruits légumes, pain riz et pâtes complets) doit être privilégiée par rapport à celle d'aliments raffinés (pain et riz blancs).
5. **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.
6. **la consommation de charcuterie doit être limitée.** Le poisson, la volaille doivent être privilégiés. L'utilisation de méthodes de cuisson utilisant des températures très élevées doivent être limitées (barbecue, grillades et fritures mal contrôlées) Eviter de manger les parties carbonisées des aliments.
7. **la consommation d'aliments salés, sel de cuisson et sel de table** doit être limitée.
8. aucune supplémentation nutritionnelle sous forme médicamenteuse n'est pour l'instant recommandée.

Références bibliographiques

ARMSTRONG, B., DOLL, R. Environmental factor and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int. J. Cancer*, 1975, **15**, 617-631.

ASTIER-DUMAS, M. Le fer: agent pro-oxydant et facteur de risque? Rappel de publications récentes. *Med. et Nutr.*, 1996, **32**, 38-40.

AUGUSTSSON, K., SKOG, K., JAGERSTAD, M., *et al.* Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population based study. *Lancet.*, 1999, **353**, 703-707.

BABBS, C.F. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Rad. Biol. Med.*, 1990, **13**, 169-181.

BARONE, M, BERLOCO, P, LADISA, R, *et al.* Demonstration of a direct stimulatory effect of bile salts on rat colonic epithelial cell proliferation. *Scand J Gastroenterol*, 2002, **37**, 88-94.

BARTSCH, H., MONTESANO, R. Relevance of nitrosamine to human cancer. *Carcinogenesis*, 1984, **5**, 1381-1393.

BENITO, E., OBRADOR, A., STIGGELBOUT, A., *et al.* A population based case-control study of colorectal cancer in Mallorca. Dietary factors. *Int. J. Cancer*, 1990, **45**, 69-76.

BERENBLUM, I., SHUBIK, P. A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse skin. *Br. J. Cancer*, 1947, **1**, 383-397.

BIDOLI, E., FRANCHESCHI, S., TALAMINI, R., *et al.*, Food consumption and cancer of the colon and rectum in north eastern Italy. *Int. J. Cancer*, 1992, **50**, 223-229.

BINGHAM, S. The potential role of endogenously formed N-nitroso compounds in colorectal cancer. In: *Eur. Canc. Prev. News*, 1997, **31**, 12-15.

BINGHAM, S.A., PIGNATELLI, B., POLLOCK, J.R., *et al.* Does increased endogenous formation of n-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer?. *Carcin*, 1996, **17(3)**, 515-523.

BINGHAM, SA. High meat diets and cancer risk. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1999, **58**, 243-248.

BIRD, R.P. Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Cancer Letters*, 1995, **93**, 55-71.

- BORIES, G., PASCAL, G. Xénobiotiques. In :Alimentation et cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, 425-457.
- BOSTICK, RM., POTTER, JD., KUSHI, LH., *et al.* Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence iniowa women. *Cancer Causes Control*, 1994, **5**, 38-52.
- BOUGNOUX, P., CORPET, D., GERBER, M. Cancer du colon et du rectum. In :Alimentation et cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, 281-384.
- BOUTRON-RUAULT, M.C., SENESSE, P., FAIVRE, J., *et al.* Foods as risk factors for colorectal cancer: a case-control study in Burgundy (France). *Eur J Cancer Prev*, 1999; **8**, 229-35.
- BREIVIK, J., GAUDERNACK, G. Genomic instability, DNA methylation and natural selection in colorectal carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol*, 1999., **9**, 245-254.
- BRUCE, W.R. Recent hypotheses for the origins of colon cancer. *Cancer Res.*, 1987, **47**, 4237-4242.
- BRUCE, W.R., ARCHER, M.C., CORPET, D.E., *et al.* Diet, aberrant crypt foci and colorectal cancer. *Mutat. Res.*, 1993, **290**, 111-118.
- BRUCE, W.R., GIACCA, A., MEDLINE, A. Possible mecanisms relating diet to colorectal cancer risk. *Eur. Conf. Nutr. Cancer*, 2001, June 21-24, Lyon France, 1-8.
- BRUCE, W.R., MCKEOWN-EYSSSEN, G., CIAMPI, A., *et al.* Strategies for dietary intervention studies in colon cancer. *Cancer*, 1981, **47**, 1121-1125.
- BURT, R.W. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1996, **25**, 793-803.
- CENTONZE, S., BOEING, H., LEOCI, C., *et al.* Dietary habits and colorectal cancer in a low-risk area. Results from a population-based case-control study in southern Italy. *Nutr. Cancer*, 1994, **21**, 233-246.
- CHAPLIN, M.F. Bile acids, fibre and colon cancer : the story unfolds. *J. Roy. Soc. Health*, 1998, **118**, 53-61.
- CIV(page consultée le 15/09/01).[en ligne].Adresse URL : www.civ-viande.org/
- CLINTON, S.K., BOSTWICK, D.G., OLSON, L.M., *et al.* Effects of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanine-induced colon carcinogenesis of rats. *Cancer Res.*, 1988, **48**, 3035-3039.
- CLINTON, S.K., DESTREE, R.J., ANDERSON, D.B., *et al.* 1,2 dimethylhydrazine induced intestinal cancer in rats fed beef or soybean protein. *Nutr. Rep. Int.*, 1979, **20**, 335-342.

COLLET-RIBBING, C., DECLOITRE, F. Consommation alimentaire en France et dans quelques pays occidentaux. Cancer du colon et du rectum. In :Alimentation et cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, 41-77.

CORDAIN, L., WATKINS, B.A., FLORANT, G.L., *et al.* Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2002, **56**, 181-191.

CORPET, D.E. Introduction aux modèles utilisés en expérimentation animale.-, *Alimentation et cancer, Paris TEC DOC*, 1996, **14**, 243-254.

CROSS, A., POLLOCK, J.R., BINGHAM, S.A. Red meat and colorectal cancer risk. *Eur. Conf. Nutr. Cancer*, 2001, Lyon France, #6.03, 72.

CUMMINGS, JH., BINGHAM, SA. Diet and the prevention of cancer. *B. M. J.*, 1998, **317**, 1636-1640.

DALES, L.G., FRIEDMAN, G.D., URY, H.K., *et al.* A case-control study of relationships of diets and others traits to colorectal cancer in American blacks. *Am. J. Epidemiol.*, 1979, **109**, 132-144.

DECLOITRE,F., GROSCLAUDE, P., COLLET-RIBBING, C. Situation du cancer en France et dans quelques pays occidentaux. In :Alimentation et cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, 19-40.

DRASAR, B.S., IRVING, D. Environmental factors and cancer of the colon and breast. *Br. J. Cancer*, 1973, **27**, 167-172.

Etude FAO production et santé animales, 1994.abattage, découpe de la viande et traitement ultérieur. Rome : ONU pour l'alimentation et l'agriculture, 186 p.

FAIVRE, J., BOUTRON, M.C., DOYEN, F., *et al.* .The ECP calcium-fibre polyp prevention study : preliminary report ECP colon Group. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1993, **2**,99-106.

FELTON, J.S., MALFATTI, M.A., KNIZE, M.G., *et al.* Health risks of heterocyclic amines. *Mut. Res.*, 1997, **376**, 37-41.

FORMAN, D. Meat and cancer: a relation in search of a mechanism. *The Lancet*, 1999, **353**, 356.

FORNASARIG, M, VIEL, A, BIDOLI, E. Amsterdam criteria II and endometrial cancer index cases for an accurate selection of HNPCC families. *Tumori*, 2002, **88**(1), 18-20.

GERHARDSSON DE VERDIER, MG., HAGMANU., PETERS, RK., *et al.*. Meat, cooking methods and colorectal cancer-a case-referent study in Stockholm. *Int. J. Cancer*, 1991, **49**, 520-525.

GIOVANNUCCI, E., RIMM, EB., STAMPFER, MJ.,*et al.* Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men.*Cancer Res.*,1994, **54**, 718-723.

GIOVANNUCCI, E., STAMPFER, M.J, COLDITZ, G.A., *et al.* Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1992, **84**, 91-98.

GIRARD, J.P., GOUTEFONGA, R., LAROCHE, M., *et al.* Technologie de la viande et des produits carnés. Paris : INRA et APRIA, 1988, 280 p.

GOLD, L.S., SLONE, T.H., MANLEY, N.B., *et al.* Heterocyclic amines formed by cooking food: comparison of bioassay results with other chemicals in the carcinogenic potency database. *Canc. Let.*, 1994, **83**, 21-29.

GOLDBOHM, R.A., VAN DER BRANDT, P.A., VAN'T VEER, P., *et al.* A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res.*, 1994, **54**, 718-723.

GOLDIN, B.R. Chemicals induction of colon tumors in animals: an overview. *Prog. Clin. Biol. Res*, 1988, **279**, 319-333.

GONZALES, C.A., RIBOLI, E., BADOSA, J., *et al.* Nutritional factors and gastric cancers in Spain. *Am. J. Epidemiol.*, 1994, **139**, 466-473.

GOODERHAM, N. Amines the metabolism of heterocyclic. In: *Eur. Canc. Prev.*, 1997, **31**, 24-26.

GOUTEFONGA, R. In: Technologie de la viande et des produits carnés. Paris : INRA et APRIA, 117-140.

GRAF, E., EATON, J.W. Suppression of colonic cancer by dietary phytic acid. *Nutr. Cancer*, 1993, **19**, 11-19.

GRAHAM, S., DAYAL, H., SWANSON, M., *et al.* Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, **61**, 709-714.

HAENSZEL, W., BERG, J.W., SEGI, M., *et al.* Large bowel cancer in Hawaiian japanese. *J. Natl. cancer Inst.*, 1973, **51**, 1765-1779.

HAENSZEL, W., LOCKE, F.B., SEGI, M. A case control study of large bowel cancer in Japan. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1980, **64**, 17-22.

HAENSZEL, W., KURIHARA, M. Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United states. *J. Natl. Cancer Inst*, 1968, **35**, 291-297.

HARRIS, C.C. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res.*, 1991, suppl., **51**, 5023s-5044s.

HAYATSU, H., HAYATSU, T., OHARA, Y. Mutagenicity of human urine caused by ingestion of fried ground beef. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1985, **76**, 445-448.

HAYATSU, H., HAYATSU, T., WATAYA, Y., *et al.* Fecal mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. *Mut. Res.*, 1985, **143**, 207-211.

HERBERT, V., SHAW, S., JAYATILLEKE, E., *et al.* Most free radical injury is iron related: it is promoted by iron, hemine, holoferritin and vitamin C, and inhibited by desferoxamine and apoferritin. *Stem Cells*, 1994, **12**(3), 289-303.

HIRAYAMA, T. A large-scale cohort study on the relationship between diet and selected cancers of the digestive organs. In: *Gastrointestinal cancer, endogenous factors*, 1981, New York, Banbury Report 7 Cold Spring Harbor Laboratory, 409-429.

HOWELL, M.A. Diet as a factor in the development of cancer of the colon and rectum. *J. Chron. Dis.*, 1975, **28**, 67-80.

HSING, A.W., MCLAUGHLIN, J.K., CHOW, W.H., *et al.* Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S; white men. *Int. J. cancer*, 1998, **77**, 549-553.

HU, JF., LIU, YY., ZHAO, TZ., *et al.* Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. *Int. J. Epidemiol.*, 1991, **20**, 362-367.

HUGHES, R., CROSS, A.J., POLLOCK, J.R., *et al.* Dose dependent effect of dietary meat on endogenous colonic n-nitrosation. *Carcin.*, 2001, **22**, 199-202.

HUGHES, R., O'NEILL, K., POLLOCK, J., *et al.* Dose response with dietary meat on faecal NOC in human. *Gastroenterol.*, 1997, **112**, A581.

INSEE. Annuaire de la statistique de la France 1962 à 1993. Paris : INSEE.

INSEE. Annuaire statistique. Paris : INSEE, 1951, **58**.

ISCOVICH, J.M., L'ABBE, K.A., CASTELLETO, R., *et al.* Colon cancer in Argentina. I. Risk from intake of dietary items. *Int. J. Cancer*, 1992, **51**, 851-857.

JAIN, M., COOK, G.M., DAVIS, F.G., *et al.* A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 1980, **26**, 757-768.

KAAKS, R., SLIMANI, N., RIBOLI, E. Pilot studies on the accuracy of dietary intake measurements: overall evaluation of results

KAMPMAN, E., SLATTEYR, M.L., BIGLER, J., *et al.* Meat consumption, genetic susceptibility, and colon cancer risk: a United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1999, **8**, 15-24.

KAPMAN, E., VERHOEN, D., SLOOTS, L., *et al.* Vegetable and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. *Cancer Causes Control*, 1995, **6**, 225-234.

KEY, TJ., FRASER, GE., THOROGOOD, M., *et al.* Mortality in vegetarians and non vegetarians: a collaborative analysis of 8300 deaths among 76 000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutrition*, 1998, **1**, 33-41.

KINSMA, KOTULA, BREIDENSTEIN. Muscle food. Chapman et Hall, 1994, 430-455.

KINZLER, K.W., VOGELSTEIN, B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 1996, **87**, 159-170.

KNEKT, P., JARVINEN, R., DICH, J., *et al.* Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *Int. J. Of Can.*, 1999, **80**, 852-856.

KONO, S., IMANISHI, K., YANAI, F. Relationship of diet to small and large adenomas of the sigmoid colon. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1993, **84**, 13-19.

KOZONI, V., TSIOLIAS, G., SHIFF, S., *et al.* The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen. *Carcinogenesis*, 2000; **21**(5), 999-1005.

KUNE, S., KUNE, G.A., WATSON, L.F. Case control study of dietary etiological factor: The Melbourne colorectal cancer study. *Nutr. Cancer*, **1987**, **9**, 21-42.

LA VECCHIA, C., FERRARONI, M., MEZZETTI, M., *et al.* Attributable risks for colorectal cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1996, **66**, 60-64.

LA VECCHIA, C., NEGRI, E., DECARLI, A., *et al.* A case-control study of diet and colorectal cancer in northern Italy. *Int. J. Cancer*, 1988, **41**, 492-498.

LAI, C., DUNN, D.M., MILLER, M.F. ;, *et al.* Non promoting effects of iron from beef in the rat colon carcinogenesis model. *Cancer Let.*, 1997, **112**, 87-91.

LANG, N.P., BUTLER, M.A., MASSENGILL, J., *et al.* Aromatic amines metabolism and diet in colorectal cancer polyp and cancer patient. *Int. Conf. Environ. Mut. Satellite Meeting*, 1993, Auckland, New Zealand.

LAPRE, J.A., VANDERMEER, R. Diet-induced increase of colonic bile acids stimulate lytic activity of fecal water and proliferation of colonic cells. *Carcin.*, 1992, **13**, 41-44.

LAYTON, D.W., BOGEN, K.T., KNIZE, M.G., *et al.* Cancer risk of heterocyclic amine in cooked food: an analysis and implications for research. *Carcin.*, 1995, **16**, 39-52.

LE MARCHAND, L. Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer incidence in Japanese Americans. *Cancer Causes Control*, 1997, **8**(4), 637-48.

LE QUINTREC, Y. Nutrition, acides biliaries et cancer du colon. *Cah. Nutr. Diet.*, 1984, **19**, 151-154.

LEVI, F., PASCHE, C., LA VECCHIA, C., *et al.* Food groups and colorectal cancer risk. *Br. J. Cancer*, 1999, **79**, 1283-1287.

LIJINSKY, W. N- nitroso compounds in the diet. *Mut. Res.*, 1999, **443**, 129-138.

LINDBLOM, A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Current Opinion in Oncology*, 2001, **13**, 63-69.

LITTLE, J., LOGAN, R.F., HAWTIN, P.G., *et al.* Colorectal adenomas and energy intake, body size and physical activity: a case control study of subjects participating in the nottingham faecal occult blood screening programme. *Brit. J. Cancer*, 1993, **67**, 846-851.

LIU, K., MOSS, D., PERSKY, V., *et al.* Dietary cholesterol, fat and fibre, and colon cancer mortality. *Lancet.*, 1979, **i**, 782-785.

LUTZ, WK. Carcinogens in the diet vs. overnutrition. Individual dietary habits, malnutrition, and genetic susceptibility modify carcinogenic potency and cancer risk. *Mutation Research*, 1999, **443**, 251-258.

MACQUART-MOULIN, G., RIBOLI, E., CORNEE, J., *et al.* Colorectal polyp and diet : a case control study in Marseille. *Int. J. Cancer*, 1987, **40**, 179-188.

MAGEE, E. A nutritional component to inflammatory bowel disease: the contribution of meat to fecal sulfide excretion. *Nutr.*, 1999, **15 (3)**, 244-246.

MANOUSOS, E., DAY, N.E., TRICHOPOULOS, D, *et al.* Diet and colorectal : a case-control study in greece. *Int. J. Cancer*, 1983, **32**, 1-5.

MARTIN, M.S. Experimental intestinal carcinogenesis. *Cancer J.*, 1992, **5**, 5-10.

MASSEY, R. The analysis of N Nitroso compounds. In: *Eur. Canc. Prev.*, 1997, **31**, 16-18.

MCCRAE, PAUL. Rate of heating as it affects the solubilization of beef muscle collagen. *J. Food Sci.*, 1985, **39**, 18-21

MCINTOSH, G.H., REGESTER, G.O., LELEU, R.K., *et al.* Dairy proteins against dimethylhydrazine induced intestinal cancers in rats. *J. Nutr.*, 1995, **125**, 809-816.

MILLER, AB., HOWE, GR., JAIN, M., *et al.* Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 1983, **32**, 155-161.

MILLER, J.A., MILLER, E.C. Ultimate chemical carcinogen as reactive mutagenic electrophile. In: Hiatt H.H., Watson J.D., Winsten J.A. (Eds), *Origin of human cancer*, 1977, 605-628, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

MINCHIN, R.F., KADLUBAR, F.F., ILETT, K.F. Role of acetylation in cancer. *Mut. Res.*, 1993, **290**, 35-42.

MOLL, N. Evaluation de la contamination des aliments et des boissons par les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines aromatiques. In : sécurité alimentaire du consommateur, 1995, 265-284.

MOLL, N., MOLL, M. Additives and endogenous antioxidants countering the oxidation of beer. In: *The shelf life of food and beverages*, 1985, 97-140.

MOLL, N., MOLL, M. Précis des risques alimentaires. Paris, *Technique et documentation*, 2000, 384p.

- MURATA, M., TAGAWA, M., WATANABE, S., *et al.* Genotype difference of aldehyde deshydrogenase 2 gene in alcohol drinkers influences the incidence of japanese colorectal cancer patients. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1999, **90**, 711-719.
- NAGENGAST, F.M., GRUBBEN, M.J., VAN MUNSTER, I.P. Role of bile acid in colorectal carcinogenesis. *Eur. J. Cancer*, 1995, **31A**, 1067-1070.
- NELSON, R.L. Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Rad. Biol. Med.*, 1992, **12**, 161-168.
- NELSON, R.L., DAVIS, F.G., SUTTER, E., *et al.* Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J. of National Can. Inst.*, 1994, **86**, 455-460.
- NEUGUT, A.I., GARBOWSKI, G.C., LEE, W.C., *et al.* Dietary risk factors for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps. A case control study. *Ann. Int. Med.*, 1993, **118**, 91-95.
- NORAT, T., LUKANOVA, A., FERRARI, P., *et al.* Meat consumption and colorectal cancer risk : dose response meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 2002, **98**, 241-256.
- NORAT, T., RIBOLI, E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*, 2001, **59**, 37-47
- NUTTER, R.L., GRIDLEY, D.S., KETTERING, J.D., *et al.* BALB/c mice fed milk of beef protein: differences in response to 1,2 dimethylhydrazine. *J.N.C.I.*, 1983, **71**, 867-874.
- O'BRIEN, J. The formation of heterocyclic amines. In: *Eur. Canc. Prev.*, 1997, **31**, 20-23.
- OCDE. Statistiques de la consommation des denrées alimentaires 1955-1971. Paris :OCDE, 1973.
- OCDE. Statistiques de la consommation des denrées alimentaires 1964-1978. Paris :OCDE, 1981.
- OCDE. Statistiques de la consommation des denrées alimentaires 1976-1985. Paris :OCDE, 1988.
- OCDE. Statistiques de la consommation des denrées alimentaires 1979-1988. Paris :OCDE, 1991.
- OHSAKO, S., DEGUCHI, T. Cloning and expression of cDNAs for polymorphic and monomorphic arylamine N acetyltransferase from human liver. *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 4630-4634.
- PARNAUD, G., CORPET, D.E. Cancer colorectal: le rôle controversé de la viande. *Bull Cancer*, 1997, **84** (9), 899-911.

PARNAUD, G., PEIFFER, G., TACHÉ, S., *et al.* Effect of meat (beef, chicken and bacon) on rat colon carcinogenesis. *Nutr. And Cancer*, 1998, **32**, 165-173.

PAULSEN, J.E., NAMORK, E., STEFFENSEN, I.L., *et al.* Identification and quantification of aberrant crypt foci in the colon of min mice a murine model of familial adenomatous polyposis. *Scand. J. Gastro.*, 2000, **35**, 534-539.

PAULSEN, J.E., NAMORK, E., STEFFENSEN, I.L., *et al.* Qualitative and quantitative relationship between dysplastic aberrant crypt foci and tumorigenesis in the Min/+ mouse colon. *Cancer Res.*, 2001, **61**, 5010-5015.

PENCE, B.C., BUTLER, M.J., DUNN, D.M., *et al.* Feeding of a well-cooked beef containing a high heterocyclic amines content enhances promoting effect of lean beef in the rat colon carcinogenesis model. *Nutr. Cancer*, 1998, **30**, 220-226.

PHILLIPS, R.L., SNOWDOWN, D.A. Dietary relationships with fatal colorectal cancer among seven days adventists. *J. Natl. cancer Inst.*, 1985, **74**, 307-317.

PIETINEN, P., MALILA, N., VIRTANEN, M., *et al.* Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control*, 1999, **10**, 387-396.

PIGNATELLI, B. Formation et distribution des composés N-nitrosés CNO dans l'alimentation. In : sécurité alimentaire du consommateur, 1995, 178-207.

POBEL, D., RIBOLI, E., CORNEE, J., *et al.* Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer. *Eur. J. Epidemiol.*, 1995, **11**, 67-73.

POTTER, J.D., SLATTERY, M.L., BOSTICK, R.M., *et al.* Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiologic Review*, 1993, **15(2)**, 499-545.

POTTER, J.D., MCMICHAEL, A.J. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 1986, 557-569.

REDDY, B.S., NARISAWA, T., WEISBURGER, J.H. Effect of a diet with high levels of protein and fat on colon carcinogenesis in F344 rats treated with 1,2 dimethylhydrazine. *J.N.C.I.*, 1976, **57**, 567-569.

RIBOLI, E., DECLOITRE, F. Introduction à l'étude des relations entre alimentation et cancer. In :Alimentation et cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, **1984**, 3-18.

RIBOLI, E. Cancer du colon et du rectum. In :Alimentation et cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, **1984**, 126-138.

ROBBANA-BARNAT, S., RABACHE, M., RIALLAND, E., *et al.* Heterocyclic amines : occurrence and prevention in cooked food. *Env. Health Persp.*, 1996, **104**, 280-288.

SASCO, A., RIBOLI, E. Introduction aux méthodes d'épidémiologie nutritionnelle. In: Alimentation et Cancer. *CERNA-CNRS*, 1996, 83-124.

SATO, M., FURUKAWA, F. Lack of carcinogenicity of ferric chloride in F344 rats. *Food and Chem. Tox.*, 1992, **30**, 837-842.

SCHIFFMAN, M.H., FELTON, J.S. Fried foods and the risks of colon cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 76-378.

SESINK, A.L. Red meat and colon cancer: a possible role for heme. Th.:Med.: Groningen (Pays Bas)2001.

SIEGERS, C.P., BUMANN, D., BARETTON, G., *et al.* Dietary iron enhances the tumor rate in dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in mice. *Cancer Let.*, 1988, **41**, 251-256.

SIEGERS, C.P., BUMANN, D., BARETTON, G., *et al.* In fluence of dietary iron overload on cell proliferation and intestinal tumorigenesis in mice. *Cancer Let.*, 1992, **65**, 245-249.

SILVESTER, K.S., BINGHAM, S.A., POLLOCK, J.R., *et al.* Effect of meat and resistant starch on fecal excretion of apparent N-Nitroso compounds and ammonia from the human large bowell. *Nutr. and Can.*, 1997, **29**, 13-23.

SINGH, P.N., FRASER, G.E. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, **148**, 761-774;

SINHA, R., KULLDORFF, M., CHOW, W.H., *et al.* Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2001, **10**, 559-562.

STEINMETZ, KA., POTTER, JD. Food-group consumption and colon cancer in the Adelaide case-control study. 2. Meat, poultry, seafood, dairy food and eggs. *Int. J. Cancer*, 1993, **53**, 720-727.

STEMMERMANN, GN., NOMURA, AMY., HEILBRUN, LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res.*, 1984, **44**, 4633-4637.

STEVENS, R.G., JONES, D.Y., MICOZZI, M.S., *et al.* Body iron stores and the risk of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1988, **319**, 1047-1052.

THUN, MJ., CALLE, EE., NAMBOODIR, MM., *et al.* Risk factor for fatal colon cancer in a large prospective study. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1992, **84**, 1491-1500.

TRICKER, A.R., PREUSSMANN, R. Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanism and carcinogenic potential. *Mut. Res.*, 1991, **259**, 277-289.

TODOR, V, CHIRILA, D, TOMPA, S. Familial colorectal cancer. The Lynch syndrome. *Chirurgia (Bucur)*, 1998; **93**(6), 427-32.

TUYNS, A.J., HAELTERMAN, M., KAAKS, R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are risks factors, fats are not: a cas control study in belgium. *Nutr. Cancer*, 1987, **10**, 181-196.

USDA (page consultée le 21/09/01).[en ligne]. Adresse URL :
www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/

VANLIESHOUT, E.M., JONKE TERMONT, D.S., VAN DER MEER, R., *et al.* Red meat and colon cancer: effect of dietary heme on differentiation and exfoliation of rats colonocytes, Proc AACR. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, San Francisco. 2002, Abstract number: 614. (2)

VANLIESHOUT, E.M., VAN DER MEER, C., KRAMER, E.H., *et al.* Red meat and colon cancer: effect of dietary heme on cell turnover and gene expression in rat colon, Proc AACR. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, San Francisco. 2002, Abstract number: 613. (1)

WEBSTER, CR, USECHAK, P, ANWER, MS. cAMP inhibits bile acid-induced apoptosis by blocking caspase activation and cytochrome c release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, **283**(3), 727-38.

WEINBERG, E.D. Association of iron with colorectal cancer. *Biometals*, **1994**, **7**, 211-216.

WEINBERG, R.A. Oncagens, antioncogens and the molecular bases of multistep carcinogenesis. *Cancer Res.*, 1989, **49**, 3713-3721.

WEINDRUCH, R., ALBANES, D., KRITCHEVSKY, D. The role of calories and caloric restriction in carcinogenesis. *Hematol. Clin. N. Amer.*, 1991, **5**, 79-89.

WHITTEMORE, AS., WU-WILLIAMS, AH., LEE, M., *et al.* Diet, physical activity and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, **82**, 915-926.

WILLETT, W., STAMPFER, MJ., COLDITZ, GA. (1)Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *New Engl.J. Med.*, 1990, **323**, 1664-1672.

WILLETT, W. (2) Nutritional epidemiology. *Oxford university Press*, 1990, New York, Oxford.

Toulouse, 2002

NOM: HALLE

PRENOM: Valérie

TITRE: Consommation de viande et cancer colorectal chez l'Homme : une revue de l'épidémiologie et des mécanismes.

RESUME :

Le cancer colorectal est une pathologie quasiment inexistante dans les pays pauvres, et très fréquente dans les pays développés. Le mode de vie et le type d'alimentation occidentale ont été incriminés dans l'étiologie du cancer. La revue des études épidémiologiques présentée ici, sur le lien entre alimentation et cancer, suggère que l'ingestion de viandes, notamment les viandes rouges et les charcuteries, augmente le risque de cancer colorectal. Divers composés natifs ou dérivés de la viande pourraient expliquer ce lien: les amines hétérocycliques formées lors de la cuisson des viandes, les nitrosamines préformées dans l'aliment et celles qui se forment dans l'organisme, les graisses qui agissent sur l'environnement colique et le métabolisme des acides biliaires, et le fer, peut être plus toxique sous sa forme hémique. En conclusion, il nous semble qu'il faille diminuer les consommations de viandes rouges et charcuteries, en accord avec les recommandations officielles.

MOTS CLES : consommation, viande, cancer, côlon, épidémiologie, homme.

ENGLISH TITLE : Meat Consumption and Colorectal Cancer in Man: a Review of Epidemiology and Mechanisms.

ABSTRACT :

Colorectal cancer is a very rare pathology in underdeveloped areas, whereas very common in affluent countries. The ways of life and of nutrition have been involved in this marked difference. The present review of epidemiological studies suggests that red and processed meat is related to increased risk of colorectal cancer. Several meat compounds may be involved: the heterocyclic amines formed during cooking, the enhanced production of endogenous N-nitroso compounds, the fat that increases the production of bile acids, and the iron, perhaps more toxic in its heme form.

In conclusion, we should reduce our red and processed meat consumption, as it is stated in public health advices.

KEY WORDS : consumption, meat, cancer, colon, epidemiology, man.