

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2014

THESES / 2014 / TOU3 / 2065

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

M^{lle} THEUX Leslie

CONSEILS NUTRITIONNELS AUX PATIENTS CANCEREUX

19 septembre 2014

Directeur de thèse : Pr CAMPISTRON, Gérard

JURY

Président : Pr CAMPISTRON, Gérard

1er assesseur : Dr BENHAMI, Chérifa

2ème assesseur : M^{lle} RECURT-CARRERE, Alexandra

CONSEILS NUTRITIONNELS AUX
PATIENTS CANCEREUX

Remerciements

A **mes parents**, pour m'avoir soutenu quels qu'ait été mes choix et eu une confiance inébranlable en moi, même lorsque je n'y croyais plus moi-même.

A **mes grands-parents** de Toulouse, pour être toujours là et m'apporter un soutien ainsi que des conseils inestimables.

A ma **petite famille** qu'elle soit à La Réunion, à Pau, en Australie ou à Paris, loin des yeux mais près du cœur.

A **M. Campistron**, pour avoir soutenu avec enthousiasme mon projet de thèse, dès les premiers instants et jusqu'à sa finalisation.

A **M^{lle} Chérifa Benhami**, pour son aide et pour l'immense respect que ses choix de vie inspirent.

A **M^{lle} Alexandra Recurt-Carrère**, rencontrée tardivement, ce qui prouve bien que la vie est imprévisible et est toujours susceptible d'apporter de jolie surprise.

A **Clara**, qui, malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent de temps en temps, reste et restera une de mes plus belles rencontres de vie. Pour tous ces bons moments passés et surtout tous ceux à venir, malgré (il paraît) mon caractère, merci pour ta présence, ton humour et ton amitié.

A **Cécile**, ma sœur de cœur, pour son grain de folie qui, quelque soit le jour, me fait toujours rire.

A **Hervé**, mon ami au calme et la réserve légendaires mais dont l'humour et la culture valent largement la peine qu'on cherche à briser la glace.

A **Bénédicte, Carlyne et Marielle**, des rencontres faites au fur et à mesure, qui changent la vie et embellissent le quotidien.

A **Etienne**, dont la bonne humeur et le dynamisme extrêmement contagieux font honneur et rendent son amitié précieuse.

A **Nelly et Guillaume**, mes plus vieux amis, du lycée à aujourd'hui votre présence compte toujours autant.

A **Mathilde, Julie, Peggy et Nelly**, aussitôt rencontrées pendant un stage de 5^{ème} année, aussitôt adoptées !

A **Jean-Baptiste, Marc, Carole, Camille C., Anne, Elsa et Guillaume, Pierre, Manu et Camille G., Paul Louis, Julie L., Julie R., Charlotte, Caroline, Sophie, Justine, Cléa, Marion, Hélène, Laura et Bastien**, merci d'avoir rendu ses années de faculté vivantes, festives et surtout inoubliables.

A toutes mes anciennes et actuelles collègues, **Carlyne, Chérifa, Corine, Anne, Marie H., Pauline et M^{me} Garrigou**, merci de m'avoir guidée durant ces deux premières années de vie professionnelle et pour me permettre aujourd'hui d'apprécier pleinement le métier que j'exerce.

Enfin, merci à tous les autres, **Aurélia, Jonathan, Suzanne, Marie et Damien, Pierre C., Olivier, Vincent, et ceux que j'oublie surement...**

Sommaire

<i>Remerciements</i>	6
<i>Sommaire</i>	8
ABREVIATIONS	15
TABLE DES ILLUSTRATIONS	17
TABLE DES TABLEAUX	18
TABLE DES ANNEXES	19
INTRODUCTION	20
I. Le cancer	21
A. La cellule cancéreuse	21
i. Ses gènes et anomalies génétiques	22
a. Oncogènes	22
1) Définition.....	22
2) Origine.....	23
i. Virale : <i>v-onc</i>	23
ii. Cellulaire : <i>c-onc</i>	24
3) Formation : passage du proto-oncogène à l'oncogène.....	24
i. Mutation ponctuelle	24
ii. Amplification génique	25
iii. Translocation chromosomique	25
4) Catégories	26
i. Facteur de croissance	26
ii. Récepteurs cellulaires de facteur de croissance	26
iii. Protéines transductrices de signal	26
iv. Facteur de régulation de la transcription.....	26
v. Produits régulant l'apoptose	27
b. Gènes suppresseurs de tumeurs.....	27
1) Définition.....	27
2) Inactivation d'un gène suppresseur de tumeur.....	28
i. 1 ^{er} hit : germlinal.....	28
ii. 2 ^{ème} hit : somatique	29
3) Classification	29
i. Gènes cerbères	29
ii. Gènes aides-soignants	29
iii. Gènes paysagistes	29

4)	Les principaux gènes suppresseurs de tumeurs	30
i.	Le gène <i>RB</i>	30
ii.	Le gène (<i>TP53</i>)	30
c.	Anomalies dans la réparation de l'ADN	31
1)	Réparation par excision de nucléotide (NER)	31
2)	Réparation du double brin d'ADN.....	31
3)	Synthèse translésionnelle (TLS)	32
4)	Réparation de mésappariements (MMR).....	32
d.	Anomalies dans la dynamique chromatidienne	33
1)	Définition de la dynamique chromatidienne.....	33
2)	Principe de la régulation	34
i.	Acétyltransférase (HAT) et désacétyltransférase (DHAT)	34
ii.	Méthyltransférase (HMT)	34
3)	Conséquences d'un dérèglement enzymatique	34
e.	Mutagenicité de la tumeur.....	35
1)	Instabilités microsatellites	35
2)	Aneuploïdie	35
3)	Micro-ARN.....	35
ii.	Ses caractéristiques.....	36
a.	Morphologiques	36
1)	Anomalies du noyau	36
2)	Anomalies du cytoplasme.....	37
b.	Prolifératives	37
1)	Indépendance vis à vis des signaux cellulaires	37
2)	Immortalité	38
i.	Les télomérases.....	38
ii.	L'apoptose	38
3)	Perte d'inhibition de contact.....	39
c.	Métastatiques	39
d.	Angiogéniques	39
1)	Vascular endothelial growth factors (VEGF)	40
2)	Fibroblast growth factors (FGF)	40
3)	Angiopoïétine-1 (<i>Ang1</i>)	41
e.	Lymphangiogéniques	41
B.	La cancérogénèse	41
i.	Initiation	42
ii.	Promotion	43
iii.	Progression.....	44
iv.	Dissémination métastatique.....	44
a.	Chronologie.....	44

b.	Mode d'action	45
1)	Perte de cohésion	45
2)	Circulations sanguine et lymphatique	45
i.	Métastase ganglionnaire	46
ii.	Métastase à distance	46
3)	Implantation dans un nouvel organe	46
4)	Croissance dépendant du microenvironnement	46
C.	Les facteurs de risque.....	47
i.	Antécédents	47
a.	Familiaux	48
b.	Personnels	48
ii.	Mode de vie	49
a.	Tabac	49
b.	Alcool	50
c.	Obésité	50
d.	Environnement	51
1)	Personnel	51
2)	Professionnel	52
e.	Alimentation.....	52
iii.	Agents infectieux	53
a.	Les virus.....	53
b.	Les bactéries.....	54
iv.	Iatrogénie	54
D.	Épidémiologie.....	55
i.	Âge	56
ii.	Incidence de la géographie	57
iii.	Type de cancers.....	57
a.	Poumon	57
b.	Prostate.....	58
c.	Sein	58
d.	Colorectal.....	58
II.	Causes et conséquences d'un déséquilibre alimentaire.....	59
A.	La nutrition	59
i.	Histoire naturelle de la nutrition	60
a.	L'âge préagricole	60
b.	L'âge agricole	62
1)	Le Néolithique	62
2)	L'Antiquité	62
3)	Le Moyen Age.....	63

4)	La Renaissance	63
c.	L'âge agro-industriel	63
1)	Les nouvelles techniques de conservation	64
2)	L'industrialisation crée de nouveaux mœurs	64
i.	Les paysans deviennent des agriculteurs	64
ii.	Explosion de l'industrie agro-alimentaire	65
ii.	Le régime français	65
a.	Habitudes alimentaires des Français	65
1)	Consommation des Français	65
2)	Rythme et lieu des repas	66
b.	Risques pour la santé	66
iii.	Définition de l'apport journalier conseillé	67
a.	Les protéines	67
1)	Définition et rôles	67
2)	Apports conseillés et réels	68
3)	Implication de la dénutrition protéique	68
b.	Les glucides	68
1)	Définition et rôles	68
2)	Apports conseillés et réels	69
3)	Principales conséquences d'un déséquilibre glucidique	69
c.	Les lipides	70
1)	Définition et rôles	70
2)	Apports conseillés et réels	70
3)	Principaux dangers d'une surconsommation de lipides	70
d.	Les minéraux et vitamines	71
1)	Vitamines liposolubles	71
i.	La vitamine A ou rétinol et carotène	71
ii.	La vitamine D ₃ ou cholécalciférol	71
iii.	La vitamine E ou tocophérol	72
iv.	La vitamine K	72
2)	Vitamines hydrosolubles	72
i.	La vitamine C ou acide ascorbique	72
ii.	Les vitamines B	72
3)	Eau, minéraux et oligoéléments	73
i.	L'eau	74
ii.	Macroéléments	74
iii.	Micro-éléments	74
B.	La cachexie cancéreuse	74
i.	Définition	75
ii.	Etiologies	76

a.	Le malade.....	76
b.	La maladie.....	76
c.	Les traitements	77
1)	Définition, mécanisme d'action et classification	77
2)	Effets secondaires particuliers	78
i.	Inhibiteurs de la topoisomérase I	78
ii.	Biothérapie.....	79
iii.	Les traitements ciblés.....	79
iv.	Molécules atténuant les effets secondaires de la chimiothérapie	81
iii.	Conséquences.....	81
C.	Prise en charge de la cachexie cancéreuse.....	82
i.	Patients à risque.....	83
ii.	Diagnostic.....	83
iii.	Prise en charge nutritionnelle.....	84
a.	Traitement médicamenteux préventif.....	84
b.	Traitement non médicamenteux	86
III.	Les Alicaments.....	88
A.	Fruits et légumes	91
i.	Crucifères	92
a.	Présentation.....	92
b.	Les glucosinolates	92
c.	Effets anticancéreux	93
d.	Conseils de consommation.....	94
ii.	Alliacées	94
a.	Histoire.....	95
b.	Etudes épidémiologiques	95
c.	Effets anticancéreux	96
d.	Conseils de consommation.....	97
iii.	Soja	97
a.	Présentation.....	97
b.	Les phytoestrogènes.....	98
c.	Effets anticancéreux	99
d.	Mise en garde.....	100
e.	Conseils de consommation.....	100
iv.	Tomate	101
a.	Présentation.....	101
b.	Effets anticancéreux	102
1)	Lycopène	102
2)	α -tomatine.....	103

c.	Conseils de consommation.....	103
v.	Fruits rouges.....	103
a.	Présentation.....	104
b.	Effets anticancéreux.....	104
c.	Conseils de consommation.....	105
vi.	Agrumes.....	106
a.	Présentation.....	106
b.	Effets anticancéreux.....	106
c.	Conseils de consommation.....	107
vii.	Raisin.....	107
a.	Présentation.....	108
b.	Le resvératrol.....	108
1)	Intérêt scientifique.....	108
2)	Le vin rouge.....	109
c.	Effets anticancéreux.....	109
d.	Conseils de consommation.....	110
B.	Épices.....	110
i.	Curcuma.....	110
a.	Présentation.....	111
b.	Intérêt pour le curcuma.....	111
c.	Effets anticancéreux.....	112
d.	Conseils d'utilisation.....	113
ii.	Gingembre.....	113
a.	Présentation.....	113
b.	Effets anticancéreux.....	114
c.	Conseils d'utilisation.....	114
iii.	Thé vert.....	114
a.	Présentation.....	115
b.	Fabrication et consommation.....	115
c.	Effets anticancéreux.....	115
d.	Conseils de consommation.....	116
iv.	Chocolat.....	116
a.	Présentation.....	117
b.	Effets anticancéreux.....	117
c.	Conseils de consommation.....	118
C.	Autres aliments et produits de consommation.....	118
i.	Oméga-3.....	118
a.	Présentation.....	119
b.	Source d'oméga-3.....	119
c.	Effets anticancéreux.....	120

d.	Conseils de consommation.....	121
ii.	Vitamine D	121
a.	Présentation.....	122
b.	Effets anticancéreux.....	122
c.	Conseils de consommation.....	123
iii.	Produits induisant un pic d'insuline.....	123
a.	Evolution de la consommation de sucre raffiné ou de farine blanche.....	124
b.	Problématiques.....	124
c.	Conseils de consommation.....	125
D.	Produits disponibles à l'officine	126
i.	Présentation	126
a.	Clinutren Support plus®	127
b.	FortiCare®.....	128
ii.	Composition et intérêts pour la santé.....	128
iii.	Prescription	130
a.	Indications et prise en charge par la Sécurité Sociale	130
b.	Posologie.....	131
iv.	Conseils lors de la délivrance.....	131
	<i>CONCLUSION</i>.....	132
	<i>Bibliographie</i>	133

ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

RB : Rétinoblastome

pRB : protéine RB

TP53 : Tumor Protein 53

NER : Réparation par Excision de Nucléotide

TLS : Synthèse Translésionnelle

MMR : Réparation de Mésappariements

HAT : Acétyltransférase

DHAT : Désacétyltransférase

HMT : Méthyltransférase

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factors

VEDGR : Vascular Endothelial Growth Factors Receptor

FGF : Fibroblast Growth Factors

Ang-1 : Angiopoïétine-1

NK : Natural Killer

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

UV : ultra-violets

HPV : Papillomavirus Humain

HP : Helicobacter pylori

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

THS : Traitement Hormonal Substitutif

IMC : Indice de Masse Corporelle

SU-VI-MAX : SUPplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants

ATP : Adénosine TriPhosphate

IG : Index Glycémique

AG : Acide Gras

ω -3 : oméga 3

ω -6 : oméga 6

ER : Equivalent Rétinol

Ca : Calcium

Na : Sodium

K : Potassium
Fe : Fer
I : Iode
Se : Sélénium
Cu : Cuivre
Zn : Zinc
LLA : Leucémie Lymphoïde Aigue
EGFR : Endothelial Growth Factors Receptor
S : Soufre (
DAS : DiAllyl Sulfide
DADS : DiAllyl DiSulfide
AFSSA : Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments
MDR : Multi Drug Resistance
EA : Acide Ellagique
PDGF : Platelet Derived Growth Factors
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
COX-1 : cyclooxygénase-1
ROS : espèces radicales à l'oxygène
ECGC : EpiGalloCatéchine Gallate
EPA : Acide EicosaPentanoïque
DHA : Acide DocosaHexanoïque
LNA : Acide α -linoléinique
VDR : Récepteur de la Vitamine D
UI : Unité Internationale
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1
IGFR : Récepteur de l'IGF
ADDFMS : Aliments Diététiques à Des Fins Médicales Spéciales
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Mode d'expression dit "dominant" des oncogènes (5).....	23
Figure 2 : Différents types de mutations génétiques ponctuelles de l'ADN (6).....	25
Figure 3 : Mode d'expression dit « récessif » (5).....	28
Figure 4 : Structure moléculaire de l'ADN (9).....	33
Figure 5 : Nombreuses anomalies morphologiques du noyau d'une cellule maligne (12).....	37
Figure 6 : Progression du développement tumoral dans le temps en fonction du nombre des cellules qui composent la tumeur (18).....	42
Figure 7 : Liste de gènes dits « familiaux », responsables de l'apparition d'un cancer chez les membres d'une même famille (4).....	48
Figure 8 : Liste de virus cancérigènes (4).....	54
Figure 9 : Incidence du taux de cancer dans le monde de 1980 à 2011 (41).....	56
Figure 10 : Comparatif des alimentations de l'Homme au Paléolithique, l'Homme Occidental d'aujourd'hui et les recommandations de l'OMS (53).....	61
Figure 11 : Incidence mondiale du cancer de la prostate (63).....	89
Figure 12 : Incidence mondiale du cancer du sein (63).....	89
Figure 13 : Comparaison de deux populations chinoises, une de Shanghai et la seconde de San Francisco (64).....	90
Figure 14 : Comparatif des teneur en glucosinolates des légumes Crucifères (65).....	93
Figure 15 : Comparaison des structures de la génistéine (soja) et des hormones sexuelles humaines (72).....	98
Figure 16 : Différentes teneurs en acide ellagique pour des portions de 150mg (65).....	104
Figure 17 : Structures de l'EPA et de la DHA (84).....	119
Figure 18 : Conditionnement du Clinutren Support Plus® (90).....	127
Figure 19 : Conditionnement du Fortimel Care (92).....	128

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des symptômes gastro-digestifs au moment du diagnostic du patient cancéreux.....	75
Tableau 2 : Récapitulatif des stratégies antiémétiques utilisées (59).....	85
Tableau 3 : Conseils associés aux troubles gastro-digestifs.....	87
Tableau 4 : Comparaison des taux de cancers entre les populations française et indienne (79).....	112
Tableau 5 : Comparatif des compositions du Clinutren Support Plus® et du FortiCare®.....	129
Tableau 6 : Comparatif des posologies du Clinutren Support Plus® et du FortiCare®.....	131

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des oncogènes directement liés à un type de cancer (5).	142
ANNEXE 2 : Liste des gènes suppresseurs de tumeurs directement liés à un type de cancer (5).	143
ANNEXE 3 : Caryotype d'une souche cellulaire de cancer du sein (5).	144
ANNEXE 4 : Niveaux de preuve des relations entre les facteurs nutritionnels et différentes localisations de cancers d'après le rapport WCFR/AICR 2007 (21).	145
ANNEXE 5 : Relation entre la consommation de différents aliments et l'apparition de cancers (53).	146
ANNEXE 6 : Composition du Clinutren Support Plus® (97).	147
ANNEXE 7 : Composition du Fortimel Care® (95).	148

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le cancer est une maladie à l'échelle mondiale, extrêmement répandue touchant toutes populations, tous genres, tous âges et toutes professions. Outre son incidence qui ne cesse d'augmenter, sa mortalité suit malheureusement, une courbe similaire. L'étendu de ce fléau force le corps scientifique à ne cesser de chercher de nouvelles molécules thérapeutiques synthétiques. Cependant, plusieurs d'entre eux remarquant des inégalités de répartition géographiques pour certains types de cancers, commencent à se tourner vers les aliments que consomment des peuples qui semblent être « protégés ». Depuis une vingtaine d'année le concept d'« alicaments » a donc vu le jour et ne cesse de surprendre le monde scientifique...

En France, du fait de nombreuses innovations dans le traitement anticancéreux, la proportion de protocoles en ambulatoire augmente. Un nombre de plus de plus important de patients, lorsqu'ils sortent de l'hôpital, se tournent vers leurs pharmaciens d'officine afin d'obtenir les traitements adjuvants sensés les aider à diminuer les effets secondaires souvent présents lors d'un traitement anticancéreux. Pouvoir s'adresser à un autre professionnel de santé autre que son oncologue, être rassuré ou tout simplement écouté devient donc un devoir majeur pour les officinaux. Afin de venir en aide à ses patients, les pharmaciens doivent donc être capables de répondre à leurs questions, et leur proposer des conseils hygiéno-diététiques simples et efficaces à appliquer en vue d'améliorer leur qualité de vie. La nutrition étant un des points principaux liés aux désagréments causés par les chimiothérapies, il nous semblait essentiel de l'étudier et de la comprendre d'un point de vue professionnel.

A travers cette thèse, nous avons, dans un premier temps, fait un descriptif de la maladie cancéreuse, de son mode d'apparition, de son développement ainsi que de son épidémiologie. Dans un second temps nous nous familiariserons avec le concept de nutrition, son évolution à travers l'Histoire et son rôle dans la cachexie cancéreuse. Enfin dans une troisième partie, nous avons rassemblé les principaux alicaments reconnus scientifiquement et pouvant améliorer la prévention anticancéreuse ainsi que les chances de survie des patients au diagnostic tumoral déjà posé.

I. Le cancer

Le cancer est, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1), « un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent se diffuser dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases ». Avec cette définition, on peut d'ors et déjà remarquer l'étendu que représente le terme « cancer ». Cette difficulté à définir précisément cette maladie démontre toute sa complexité et sa capacité à se développer dans l'organisme humain.

Toujours selon l'OMS (2), cette maladie complexe, qui pourtant touche toutes les populations à travers le monde, ne cesse de progresser. En 2008 elle était responsable de 7,6 millions de décès (soit environ 13% de la mortalité mondiale), en 2012, ce chiffre s'élève à 8.2 millions.

Dans cette première partie, nous essaierons de mieux cerner la diversité de ses formes, les tenants et aboutissants de son développement ainsi que les populations à risques.

A. La cellule cancéreuse

Principale responsable de cette maladie et plus petite entité du corps, la cellule est le premier élément à observer afin de définir le cancer. Son extrême instabilité génétique confère à la cellule cancéreuse un matériel génétique ainsi qu'une morphologie très différents de la cellule dite « normale ». Bien qu'il soit évidemment impossible de faire une liste exhaustive de toutes les anomalies rencontrées dans l'ensemble des cancers, nous avons regroupé ici les irrégularités les plus communément et largement retrouvées.

i. Ses gènes et anomalies génétiques

Le cancer est une maladie qui comprend une grande partie de génétique. La cellule cancéreuse possède de nombreuses différences génétiques par rapport à une cellule normale, acquises par mutation de son ADN. Ceci lui permet de proliférer à outrance, et de ne pas être sensible aux mêmes signaux de régulation. Néanmoins, cela n'en fait pas une maladie strictement héréditaire, aujourd'hui on estime que seulement 5 à 10% (3) des cancers ont une origine héréditaire. Ceci s'explique par le fait que ces mutations apparaissent pour la plupart dans des cellules somatiques, cellules qui ne sont pas transmises aux générations suivantes.

a. Oncogènes

Parmi les catégories de gène qui participent à la carcinogénèse, le fait de rendre une cellule maligne, les oncogènes jouent un rôle majeur.

1) Définition

Un oncogène est la version dérivée d'un gène (proto-oncogène) qui participe en temps normal à la croissance cellulaire. Ces proto-oncogènes sont présents dans tous les tissus et leur « activation » en oncogènes a de nombreuses conséquences sur la régulation cellulaire et la transformation maligne des cellules. Aujourd'hui on considère qu'un oncogène est un gène qui (4) :

- Stimule la multiplication cellulaire.
- Prolonge la survie des cellules en les protégeant du mécanisme de mort cellulaire, l'apoptose.
- Active les gènes qui contrôlent l'angiogénèse, indispensable pour le développement tumoral.
- Active les gènes qui permettent la dissémination ces cellules et donc la formation de métastases.

Au vu de l'étendu de leurs champs d'action, on peut comprendre que les oncogènes sont grandement impliqués dans le développement tumoral. Même s'il faut plusieurs évènements génétiques et environnementaux pour arriver au stade du cancer proprement dit, en étudiant les caryotypes (carte de l'ensemble des chromosomes d'un individu) des cellules

tumorales, le corps scientifique a pu établir une liste d'oncogènes directement responsables de certains cancers (cf. Annexe 1). Ce listage a permis d'une part de faciliter le dépistage de ces cancers dans des familles à risques, et d'autre part de définir de nouvelles cibles thérapeutiques pour la recherche (4).

Le rôle majeur des oncogènes s'explique par leur caractère dominant de leur expression génique. Une seule copie du gène malin (allèle) donne lieu à une perte de l'activité de contrôle (5). De ce fait, ils sont facilement transmis de génération en génération, les oncogènes sont donc appelés des « accélérateurs » de la carcinogénèse.

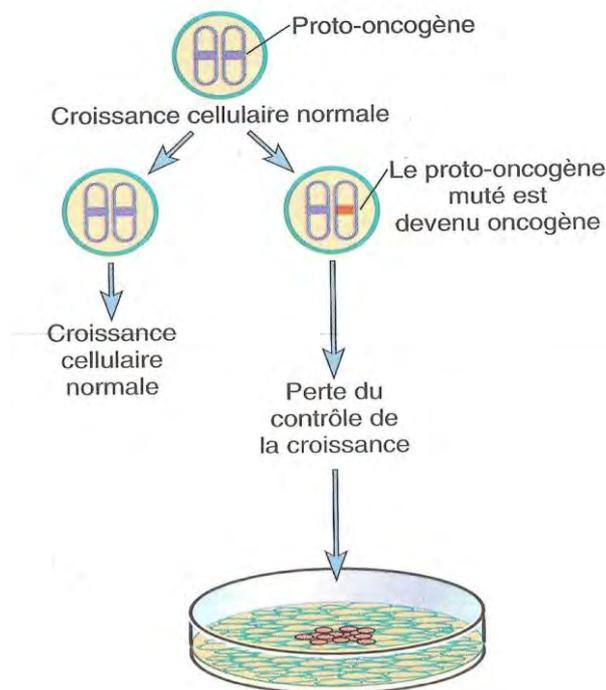


Figure 1 : Mode d'expression dit "dominant" des oncogènes (5).

2) Origine

Les oncogènes ont deux origines possibles, une extracellulaire par les virus et une cellulaire par le biais des mutations génétiques dont nous subissons tous les effets.

i. Virale : v-onc

Pour se multiplier, les virus ont besoin des protéines cellulaires eucaryotes. Pour se faire, lorsqu'ils pénètrent dans un organisme, leur membrane interagit avec la membrane plasmique des cellules infectées, ils intègrent alors leur matériel génétique au matériel nucléaire des cellules hôtes.

Dans les années 1970, on a commencé à découvrir des oncogènes rétroviraux, c'est-à-dire des rétrovirus qui ont intégré leurs deux brins d'ARN au génome hôte, en l'ayant préalablement transformé en ADN double brin par ses protéines virales. Même si le fait reste rare, si l'incorporation de l'ADN viral se fait à proximité et en amont d'un proto-oncogène, ceci donne un oncogène rétroviral ou *v-onc*. De plus, on retrouve des séquences rétrovirales chez tous les vertébrés ainsi qu'une surexpression de ces séquences dans des tumeurs solides et liquides, ce qui tend à prouver leur importance lors de la carcinogénèse (4).

ii. Cellulaire : c-onc

L'origine cellulaire des oncogènes a pour point de départ des altérations génomiques dont nous sommes tous victimes. Alors que les *v-onc* se créent par recombinaisons génétiques (intégration du génome viral au génome cellulaire), les *c-onc* surviennent lors de mutations génétiques. Ces modifications qui aboutissent à de telles conséquences, sont décrites dans le chapitre qui suit.

3) Formation : passage du proto-oncogène à l'oncogène

L'insertion d'un rétrovirus dans le génome de la cellule hôte n'est donc pas le seul moyen de créer un oncogène. La conversion d'un proto-oncogène en oncogène se fait aussi à partir de mécanismes cellulaires qui entraînent des modifications spontanées de l'ADN (4).

i. Mutation ponctuelle

Au cours de toute notre vie, notre organisme subit, des agressions extérieures (rayons UV, pesticides, médicaments...) ainsi que des erreurs de lecture de l'ADN lors de la réplication cellulaire. Ces deux phénomènes entraînent l'apparition de mutations au niveau des paires d'acides nucléiques qui constituent notre génome et codent notre patrimoine génétique. Il existe plusieurs sortes de mutations : les additions, les inversions et les délétions. A cause de ces modifications, les protéines synthétisées perdent totalement leurs fonctions, ou voient leurs activités perturbées.

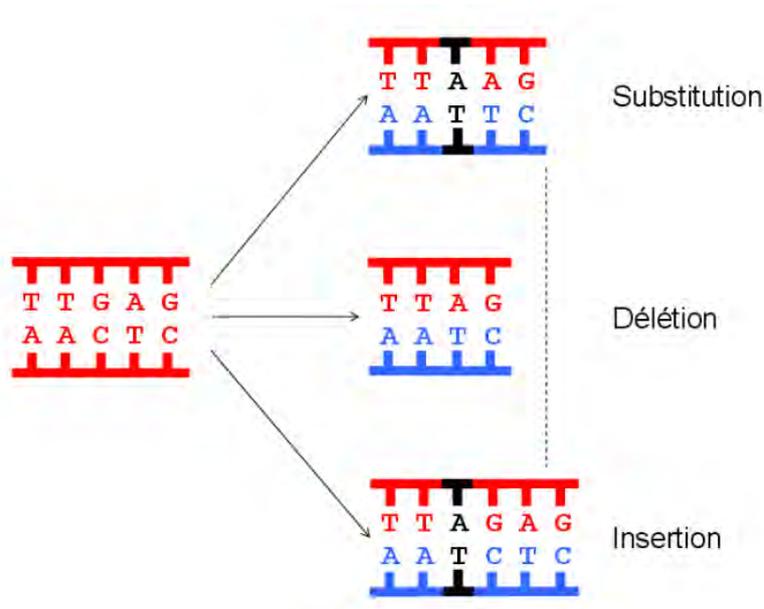


Figure 2 : Différents types de mutations génétiques ponctuelles de l'ADN (6).

ii. Amplification génique

L'amplification génique est caractérisée par la répétition, souvent en très grand nombre, d'une séquence d'ADN. Si cette réplication touche un oncogène, il est alors surexprimé et la synthèse de ses produits est largement accrue.

iii. Translocation chromosomique

Un peu sur le modèle de l'insertion virale, la translocation chromosomique consiste à l'échange de morceaux d'ADN entre deux chromosomes. Les gènes touchés voient leurs expressions également modifiées, ainsi que la nature de leurs produits. Dans le cas des oncogène, il y a alors deux scénarii possibles :

- soit un proto-oncogène acquiert en amont un « promoteur » qui lui permet d'être transformé en oncogène.
- soit les deux parties additionnées forment un gène chimérique qui possède des propriétés oncogéniques. Un de ces nouveaux gènes le plus connu est le gène BCR-ABL. Il vient de la translocation du chromosome 22 sur le chromosome 9 : t(9 ;22), et est responsable de l'apparition de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

4) Catégories

Afin de classer les nombreux effets des oncogènes, ils sont divisés selon les propriétés fonctionnelles des proto-oncogènes dont ils dérivent (4).

i. Facteur de croissance

Dans les tissus sains, les cellules ne peuvent pas se diviser sans les signaux de croissances, à la différence des tissus tumoraux qui en sont affranchis. De ce fait, certains oncogènes produisent des protéines qui se comportent comme des signaux mitogéniques et permettent une prolifération anarchiques ces cellules malignes.

ii. Récepteurs cellulaires de facteur de croissance

Les récepteurs cellulaires sont des complexes à la surface des membranes plasmiques des cellules. Leur fonction, quand ils sont activés par un ligand spécifique, ici les facteurs de croissances EGFR, est de transmettre un message du milieu extérieur aux protéines effectrices du cytoplasme.

Dans ce cas particulier, ce mécanisme contrôle la prolifération cellulaire afin qu'elle ne soit pas activée en permanence et de façon chaotique. Certains oncogènes rendent, d'une part ces récepteurs sensibles à une concentration beaucoup plus faible de ligand et d'autre part augmente tout simplement leur nombre, ce qui, de ce fait active les protéines cibles beaucoup plus souvent et en plus grande quantité que celle des cellules saines.

iii. Protéines transductrices de signal

Ces protéines font partie des voies de signalisation cellulaires et participent à l'homéostasie de la cellule. Elles assurent la transmission des messages entre les différents compartiments, le cytoplasme, le noyau, la mitochondrie...

Le groupe le plus important de proto-oncogènes codant des protéines transductrices est le groupe *Ras*, car on sait qu'il est responsable de plus de 25% des tumeurs. *Ras* participe à de nombreuses voies de signalisation car il active de façon permanente 4 protéines effectrices, ce qui contribue à la perte du contrôle de la prolifération.

iv. Facteur de régulation de la transcription

La transcription est l'étape de la division cellulaire où l'ADN est lu pour créer un ARN messager qui sera ensuite traduit en protéine. Pour arriver à cette étape la cellule a besoin de signaux qui l'autorisent à transcrire l'ADN : on dit qu'elle passe de la phase G1 à S.

La protéine *myc* est une des plus importantes, c'est elle la première qui est activée par les facteurs de croissance et qui fait passer la cellule d'un état quiescent à un état de division. Son gène est très souvent modifié, amplifié ou transloqué dans les cancers humains afin que son expression ne soit plus régulée et que la cellule ne soit plus « bloquée » à l'état latent (5).

v. Produits régulant l'apoptose

L'apoptose est l'autodestruction d'une cellule. Dans le processus tumoral l'altération de ce mécanisme est nécessaire.

Il existe un gène particulièrement lié à l'apoptose, *BCL-2*, qui code une protéine pouvant arrêter cette opération. En devenant un oncogène, l'expression de *BCL-2* se voit amplifiée et l'apoptose supprimée.

b. Gènes suppresseurs de tumeurs

Seconde catégorie majeure de gènes participant à la carcinogénèse, les gènes suppresseurs de tumeur y jouent un rôle essentiel.

1) Définition

Les gènes suppresseurs de tumeurs, sont, comme leur nom l'indique, des freins à la transformation maligne des cellules. La délétion ou la mutation d'un ou plusieurs de ces gènes est nécessaire à l'initiation de la cancérogénèse. Dans cette catégorie sont donc compris les gènes codants pour des protéines qui agissent comme des régulateurs négatifs de la multiplication cellulaire. Au contraire des oncogènes, leur expression est récessive, les deux allèles du gène ont besoin d'être inactivés pour qu'il y ait une perte de leur fonction (5).

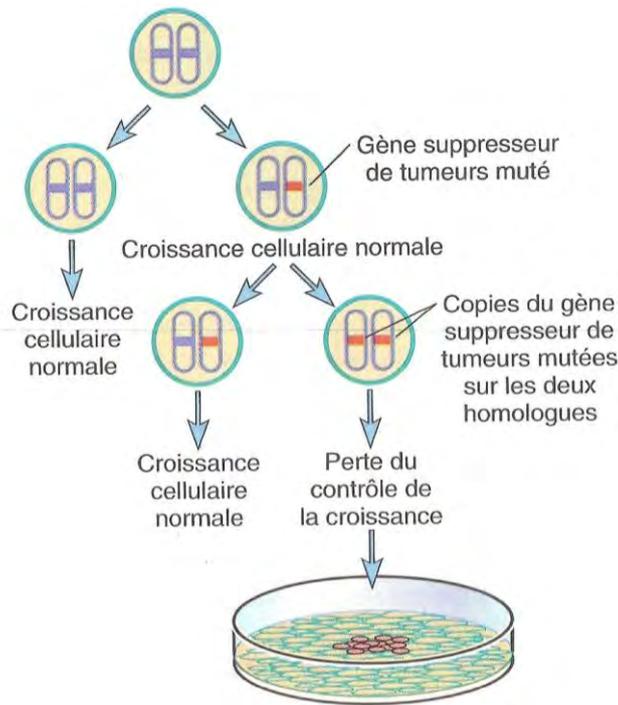


Figure 3 : Mode d'expression dit « récessif » (5).

De même que pour les oncogènes, plus d'une vingtaine de gènes suppresseurs de tumeurs ont déjà été trouvés (cf. Annexe 2).

2) Inactivation d'un gène suppresseur de tumeur

Comme nous l'avons vu plus haut, les gènes suppresseurs de tumeurs sont récessifs et nécessitent donc que les deux allèles soient mutés pour perdre leur activité. Compte tenu de la rareté qu'un tel évènement se produise deux fois sur le même gène, la théorie des deux « hits » génétiques a alors été démontrée (4).

i. 1^{er} hit : germinale

Les transmissions germinales sont celles que l'on retrouve dans les familles dites à risque héréditaire de cancer, ces dernières voient un grand nombre de leurs membres atteints par la même maladie. Une mutation qui intervient dans une des cellules germinales sera transmise lors de la formation du zygote et sera donc présente dans toutes les cellules du nouvel individu. C'est le 1^{er} « hit » génétique.

Sur les individus hétérozygotes (qui possèdent deux allèles donc deux versions du gène), le 1^{er} hit, puisqu'il est récessif dans ce cas ci, n'a pas en théorie de retentissement sur le phénotype. Le seul cas où il peut y en avoir, est si ce sont les chromosomes sexuels qui sont touchés. En effet les femmes ont deux chromosomes autosomiques X, alors que les hommes

ont des hétérochromosomes X et Y. Si la mutation touche le chromosome X, même si elle est récessive, elle s'exprimera car ne pourra être « contrebalancée » chez l'homme.

ii. 2^{ème} hit : somatique

La seconde mutation ou 2^{ème} « hit » génétique sera donc somatique et acquise. Il s'agira d'une modification semblable à celles vues plus haut pour les oncogènes (*I.A.i.a.3*) *Formation : passage du proto-oncogène à l'oncogène*), créée par un agent cancérigène ou par une erreur lors de la réplication de l'ADN pendant la division cellulaire.

Lorsque le second allèle est muté et donc inactivé, l'action du gène suppresseur de tumeur est totalement inhibée. Au vu de l'importance de ces gènes, on a avancé que ce second évènement devait avoir lieu tôt dans le développement tumoral.

3) Classification

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont classés en fonction de leurs types de fonction (4).

i. Gènes cerbères

Un gène cerbère ou « gatekeeper » est un gène qui régule directement la prolifération cellulaire. Il garde constant le nombre de cellules dans un tissu et contrôle le fait qu'elles répondent de façon adéquat aux facteurs de croissances. Une mutation de ce gène entraîne une augmentation des divisions cellulaires et un développement tumoral.

ii. Gènes aides-soignants

Les gènes aides-soignants ou « caretaker » maintiennent l'intégrité du génome. Ils agissent à différents niveaux comme la réparation directe des lésions de l'ADN, les problèmes de reconnaissance de l'ADN ou encore la coordination entre réparation et arrêt du cycle cellulaire.

iii. Gènes paysagistes

Les gènes paysagistes ou « landscaper » participent au microenvironnement de la cellule tumorale. Ils induisent aussi directement ou non, la conversion maligne des cellules adjacentes comme les cellules épithéliales essentielles à l'angiogénèse dont nous verrons plus tard l'importance.

4) Les principaux gènes suppresseurs de tumeurs

Afin de mieux cerner l'importance des diverses fonctions des gènes suppresseurs de tumeur, nous allons en étudier deux en particulier, car ils ont un rôle majeur dans la carcinogénèse (5).

i. Le gène *RB*

Le gène *RB* (nom provenant du Rétinoblastome, un cancer de la rétine (7)) est un gène de la classe des gènes cerbères, il a un rôle central dans le cycle cellulaire, celui-ci se composant de quatre phases, G_0 , G_1 , S et M. La partie qui nous intéresse ici est le passage de G_1 à S, celui où la cellule passe irrémédiablement d'un état de latence à une étape de synthèse puis de division cellulaire.

En G_1 , la protéine codée par *RB*, *pRB*, est liée à un facteur de transcription (première phase de la synthèse d'ADN), E2F, lui-même lié au brin d'ADN. Lors du passage en S, des protéines indépendantes, cyclines et kinases, viennent phosphoryler *pRB*, qui est alors inactivé et se sépare d'E2F, ce qui permet le début de la synthèse de l'ARN.

Le gène *RB* est donc un régulateur négatif du cycle cellulaire, lorsque celui-ci est muté, il n'y a plus de blocage entre G_1 et S.

ii. Le gène (*TP53*)

Le gène *TP53* (ou tumor protein p53 (8)) est muté dans plus de 50% de tous les cancers humains confondus, on ne peut donc douter de son importance dans la carcinogénèse. Comme le gène *RB*, il fait partie de la classe des gènes cerbères, pourtant il n'agit pas au même niveau de la régulation du cycle cellulaire car la protéine qu'il code, *p53*, est un facteur de transcription.

De toutes les mutations que l'on a pu mettre en évidence sur ce gène, la plus étudiée est celle de l'interaction entre *p53* et le gène qui code la protéine *p21*. En effet cette molécule inhibe le complexe cycline/kinase qui est, en temps normal, responsable du passage de la cellule en G_1 . Lorsque la concentration de *p53* augmente, celle de *p21* aussi, ce blocage sert à arrêter le cycle dans les cellules endommagées pour empêcher qu'elles ne prolifèrent. Dans ce cas, soit la cellule répare les dommages génétiques soit, et c'est un autre rôle de *p53*, elle reçoit alors le message d'apoptose.

Lorsque les deux allèles du gène *TP53* sont mutés, il n'y a plus de production de l'inhibiteur *p21* et plus de rétrocontrôle négatif qui mène à la mort cellulaire.

c. Anomalies dans la réparation de l'ADN

Outre ces anomalies génétiques, la cellule cancéreuse détient aussi des systèmes d'échappement aux mécanismes cellulaires qui normalement réparent ces irrégularités. Ces aberrations lui permettent de se soustraire aux régulations dont fait l'objet la cellule saine endommagée, tout en conservant ses avantages génétiques. Nous allons voir ici que nos cellules ont plusieurs systèmes qui ont pour but une réplication fidèle de notre ADN, et que certains de ces mécanismes sont directement liés à un type de cancer.

1) Réparation par excision de nucléotide (NER)

Ce système de réparation est le plus polyvalent, c'est lui qui reconnaît la plus grande diversité de lésions.

Le mécanisme d'action de la NER comporte quatre étapes :

- La reconnaissance de la lésion, il faut pour cela que celle-ci déforme suffisamment la double hélice de l'ADN.
- L'ouverture locale de la double hélice de part et d'autre de la lésion.
- L'excision du nucléotide en cause.
- La synthèse du « bon » nucléotide et la ligation.

Il existe deux voies différentes de NER, une dite « globale », qui agit de façon indépendante de la localisation de la lésion et une couplée à la transcription qui agit beaucoup plus rapidement.

Plusieurs types de cancers sont directement liés à un défaut de ce mécanisme de réparation. Le plus connu est *Xeroderma Pigmentosum classique*. Les individus atteints sont appelés « Enfants de la Lune », car ils sont très sensibles aux rayons UV du soleil, la moindre exposition pouvant induire des lésions cancéreuses au niveau de la peau (4).

2) Réparation du double brin d'ADN

Il peut arriver que les deux brins d'ADN cassent, principalement par l'action d'agents cancérigènes (radiations ionisantes, agents chimiques...). A ce moment là, le cycle cellulaire s'arrête et l'un des deux mécanismes suivants débute.

Après avoir reconnu la cassure sur la double hélice d'ADN, la recombinaison homologue ou *DSB repair*, démarre par une invasion des brins concernés. Ensuite une partie

de ses molécules vont aller reconnaître la séquence jumelle sur la chromatide sœur. A partir de là, le complexe protéique va pouvoir recréer une séquence identique et ainsi reformer l'hélice brisée.

Il existe un second mécanisme qui peut réparer les deux brins de l'ADN, le *end-joining*, mais il n'est pas très fidèle. Il consiste simplement à « recoller » les séquences d'ADN sans re-synthétiser les nucléotides manquants.

De la même façon que pour la NER, il existe des cancers directement liés à un défaut de ces voies de réparation. Nous citerons ici l'exemple de l'ataxie télangiectasie. Les patients atteints de cette maladie ne possèdent pas une des protéines qui reconnaît les lésions des doubles hélices d'ADN, ce qui empêche leur réparation (4).

3) Synthèse translésionnelle (TLS)

La synthèse translésionnelle n'est pas à proprement parler un mécanisme de réparation de l'ADN. En effet son rôle est le franchissement d'une lésion, qui n'a pas été réparée par la NER, afin que la réplication de l'ADN ne soit pas stoppée.

Lorsqu'une lésion est reconnue par le complexe de réplication, celui-ci s'arrête. Une ADN polymérase (enzyme qui synthétise de l'ADN) translésionnelle se substitue alors à l'ADN polymérase répliquative et élonge la chaîne de nucléotides en cours sur quelques bases. Une fois que la distorsion engendrée par la lésion redevient minimale, le complexe répliquatif reprend sa place et peut continuer la réplication. La TLS est un mécanisme de tolérance de lésions, il ne réplique pas fidèlement l'ADN et est donc une source de mutation.

Une forme de *Xeroderma Pigmentosum*, type variant, est directement liée à un défaut d'une des ADN polymérases translésionnelles (4).

4) Réparation de mésappariements (MMR)

Le MMR a pour but d'éliminer les bases mal appariées lors de la réplication, qui apparaissent avec une fréquence faible. Pour se faire, le système reconnaît un mésappariement, détermine lequel des deux brins est le néosynthétisé qui contient l'erreur, excise les bases en cause et resynthétise la bonne séquence.

Là encore, un défaut du MMR est la cause d'un cancer du colon appelé « cancer héréditaire du colon non polyposique » (4).

d. Anomalies dans la dynamique chromatidienne

En plus des diverses mutations génétiques ainsi que les erreurs dans ses mécanismes de réparation, la cellule cancéreuse se différencie également de la cellule normale par ses facteurs de co-régulation de la prolifération cellulaire.

1) Définition de la dynamique chromatidienne

En temps normal, lorsque la cellule est en latence (hors de la division cellulaire), la double hélice d'ADN est enroulée autour de protéines basiques appelées histones. Ce complexe en « collier de perle » porte le nom de chromatine. Un octamère d'histone forme un nucléosome qui, complexé à d'autres protéines constitue alors la fibre chromatidienne. Celle-ci est décondensée dans le noyau quand la cellule est « au repos » et elle se condense en chromosome, pour la division cellulaire, c'est la dynamique chromatidienne (4).

1) Double hélice d'ADN

2) La chromatine

3) Le nucléosome

4) Forme décondensée d'un chromosome

5) Forme condensée d'un chromosome

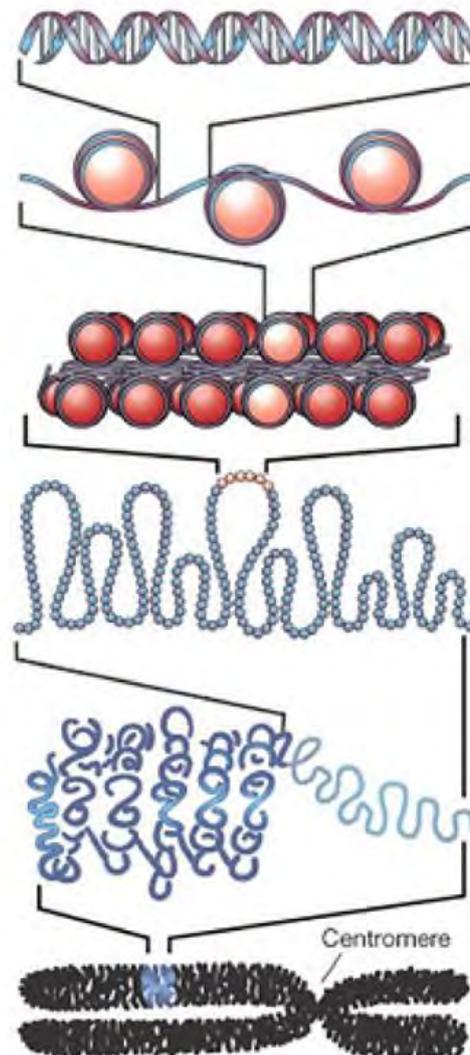


Figure 4 : Structure moléculaire de l'ADN (9)

2) Principe de la régulation

Ce mécanisme de remodelage de la chromatine est régulé par des facteurs positifs (activateurs) et négatifs (inhibiteurs) que nous allons décrire ci-dessous. Son rôle est majeur car l'état de condensation des gènes influence leur degré de transcription et donc leur degré d'expression. En effet, l'accès à l'ADN par les protéines transcriptrices est conditionné par le statut des histones (4).

i. Acétyltransférase (HAT) et désacétyltransférase (DHAT)

L'équilibre entre acétyltransférases et désacétyltransférases conditionne l'état d'acétylation des histones. L'ajout d'un groupement acétyle par une HAT est un facteur activateur de la transcription, cela semble déstabiliser les histones en rendant plus accessible l'ADN. Néanmoins cette acétylation est réversible par l'action d'une DHAT, contrairement à l'action des enzymes que nous allons étudier par la suite.

ii. Méthyltransférase (HMT)

Comme précédemment souligné, la méthylation de l'ADN est un phénomène irréversible, au contraire de son acétylation. L'ajout d'un groupe méthyle est un facteur inhibiteur de la transcription, en effet l'ADN méthylé sert en fait de point d'ancrage aux DHAC.

3) Conséquences d'un dérèglement enzymatique

L'importance des HAT a été découverte lorsque l'on a étudié en profondeur le caryotype des patients atteints de leucémies. Les scientifiques se sont aperçus que dans beaucoup de cas, des translocations touchaient des gènes codant pour des HAT, les rendant actives de façon permanente.

D'autre part, les HMT jouent aussi un rôle majeur dans la répression de l'expression de certains gènes. Par exemple, l'hyperméthylation d'un gène suppresseur de tumeur empêche de coder les protéines censées inhiber la carcinogénèse. Du reste, l'hypométhylation est associée à une instabilité génétique qui peut provoquer l'activation d'oncogènes normalement réprimés.

e. Mutagénicité de la tumeur

Enfin, pour clôturer ce chapitre sur les caractéristiques génétiques de la cellule cancéreuse, nous n'avons, jusqu'ici, évoqué que les anomalies qui touchent de petites portions de l'ADN, quelques paires de bases tout au plus. Il en existe d'autres qui concernent de larges portions du génome et qui ont donc également de grandes répercussions sur le phénotype cancéreux. De part leur importance, elles sont aussi plus faciles à repérer par biologie moléculaire et donc plus caractéristiques de l'anormalité de la cellule maligne.

1) Instabilités microsatellites

« Les microsatellites sont des séquences d'ADN répétées en tandem dont l'unité de répétitions fait de une à six paires de bases » (10). De plus, ils sont toujours encadrés en amont et en aval par les mêmes séquences uniques. En raison de leur fréquence dans l'organisme humain, environ toutes les 10000 paires de bases, et de la singularité des séquences qui les entourent, ces microsatellites sont facilement repérables (11).

Des anomalies dans ces séquences sont très fréquentes dans les cellules de plusieurs types de cancers colorectaux, elles servent donc de repères lors du diagnostic de celles-ci (4).

2) Aneuploïdie

L'être humain est un organisme diploïde, c'est-à-dire que chacune de ses cellules comportent 23 paires de chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels, XX pour les femmes et XY pour les hommes.

Les cellules cancéreuses ont très souvent une aneuploïdie, elles ne renferment pas le nombre normal de chromosomes. La perte ou le gain d'un chromosome entier entraîne l'activation ou la suppression de gènes importants dans la carcinogénèse, notamment les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs (cf. Annexe 3) (4).

3) Micro-ARN

Un micro-ARN est une petite séquence d'ARN qui vient se lier à l'ARN messager pour en empêcher la traduction en protéine : c'est donc un régulateur négatif de l'expression d'un gène.

On retrouve dans les cellules cancéreuses, dont le but est de proliférer à outrance et de devenir immortelles, des suppressions ou des sous-expressions des gènes codant pour ces

micro-ARN. Dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), par exemple, lorsque l'on restaure la production de deux ARNmi spécifiques (15a et 16), les cellules malignes redeviennent sensibles aux signaux d'apoptose. Les gènes qui codent ces micro-ARN peuvent donc être considérés comme gènes suppresseurs de tumeurs (5).

ii. Ses caractéristiques

Le statut « transformé » d'une cellule maligne, en plus de se caractériser par de nombreuses anomalies génétiques, se définit aussi par des modifications morphologiques mais également au niveau de son comportement dans le tissu. Néanmoins, un seul de ces critères ne suffit pas à déterminer la malignité de la cellule, il faut qu'elle possède tous les points suivants pour être définitivement classée comme cellule cancéreuse.

a. Morphologiques

La cellule maligne possède des différences au niveau morphologique, tant dans le compartiment nucléaire que cytoplasmique.

1) Anomalies du noyau

Dans une cellule, normalement, le noyau occupe un volume bien défini par rapport au cytoplasme. Dans une cellule cancéreuse, ce rapport est changé, le noyau est beaucoup plus important. De plus son volume n'est pas toujours constant, on appelle ce phénomène l'anisocaryose. D'autre part, il arrive qu'au lieu d'être unique, il soit multiple.

La chromatine est aussi modifiée dans les cellules transformées. Ainsi, elle est mal répartie, épaisse et lorsqu'on l'a colore pour des tests médicaux, elle donne des signes d'hyperchromatisme.

Enfin, la membrane nucléaire est également remaniée, épaissie et aux contours irréguliers (12).

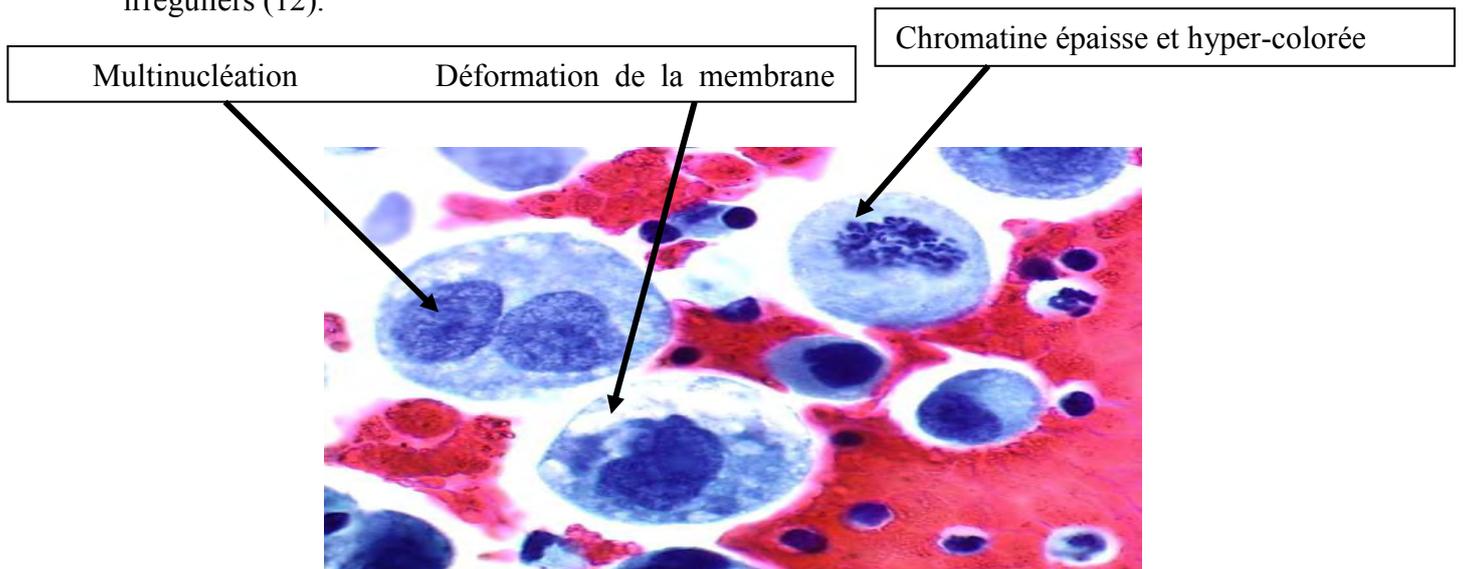


Figure 5 : Nombreuses anomalies morphologiques du noyau d'une cellule maligne (12).

Le cytoplasme est lui aussi modifié dans une cellule cancéreuse. Comme on vient de le voir, il occupe moins d'espace que dans une cellule saine, mais sa composition chimique est également perturbé, ainsi il est beaucoup plus basique.

Par ailleurs, les organites qu'il contient se voient aussi changés. Les vacuoles par exemple, sont des compartiments cellulaires, principalement composés d'eau qui renferment des protéines telles que des enzymes. Dans une cellule maligne, la taille des vacuoles est augmentée, ainsi que leur nombre (12).

b. Prolifératives

Une des caractéristiques principales de la cellule cancéreuse est sa capacité à proliférer de façon excessive, sans aucune régulation. Nous allons maintenant voir comment cette faculté se traduit en termes de mécanismes cellulaires.

1) Indépendance vis à vis des signaux cellulaires

Les facteurs de prolifération sont absolument nécessaires pour que la cellule saine entre dans un cycle cellulaire. Les proto-oncogènes, ces gènes grandement responsables de la carcinogénèse, ont un rôle majeur dans l'indépendance des cellules tumorales par rapport à ces signaux. En s'activant en oncogènes, ils affranchissent les cellules de cette régulation.

De même, l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs permet à la cellule maligne d'échapper aux mécanismes antiprolifératifs qui bloquent le cycle cellulaire avant la phase S (4).

2) Immortalité

Alors que les cellules saines ont un nombre limité de cycles avant de mourir ainsi que divers mécanismes qui les empêchent de se multiplier si une erreur dans leurs « comportements » est détectée, les cellules cancéreuses échappent à tous ces blocages et devient donc immortelle.

i. Les télomérases

A chaque cycle de division, les télomères, les extrémités des chromosomes se raccourcissent. Lorsqu'ils deviennent trop courts, cela signe l'arrêt du fonctionnement de la cellule, c'est la sénescence répllicative.

En temps normal, seules les cellules souches possèdent ce qu'on appelle des télomérases, des enzymes qui permettent de re-synthétiser les télomères et qui donnent donc une certaine immortalité à ces cellules.

Cependant, toutes les cellules cancéreuses expriment également les gènes codants pour des télomérases, ce qui leur offre un pouvoir de répllication illimité. Comme cette propriété est retrouvée chez l'ensemble des cellules malignes, on a pu en conclure qu'elle est nécessaire au développement tumoral et fait partie des critères qui définit le statut malin d'une cellule (13).

ii. L'apoptose

L'apoptose est la mort cellulaire programmée, c'est la voie ultime pour les cellules lésées. Elle peut être déclenchée par :

- des voies extrinsèques à la cellule, par le biais du déclenchement de récepteurs à domaine de mort cellulaire.
- Ou par une voie intrinsèque à la cellule lors de dommages au niveau de l'ADN.

Dans les deux cas, des enzymes, notamment des caspases, sont libérées afin de dégrader les différents compartiments cellulaires (4).

La régulation de l'apoptose se fait par des protéines codées par le gène *Bcl-2* qui ont le pouvoir d'inhiber les caspases ou de bloquer les signaux cellulaires des récepteurs

membranaires. On retrouve largement une suractivité de ces gènes dans les cellules cancéreuses, ce qui leur permet d'inhiber ce mécanisme antiprolifératif (13).

3) Perte d'inhibition de contact

Lorsque les cellules normales entrent en contact les unes avec les autres, elles arrêtent de se répliquer et forment une monocouche. Lorsque l'on refait la même expérience avec des cellules tumorales, leur multiplication ne se stoppe pas, et elles finissent pas former un amas non structuré (4).

c. Métastatiques

L'invasion d'un organisme par les cellules cancéreuses est une des causes principales de son décès. La dissémination des métastases forme des tumeurs secondaires et s'implantent dans des organes parfois très éloignés du site primaire.

Ce phénomène implique de nombreux mécanismes cellulaires dont :

- La perte du support d'ancrage, par inactivation des protéines d'adhésion (cadhérines et β -caténines).
- L'expression de protéines enzymatiques qui dégradent la matrice intercellulaire.

Suite à ces changements, les cellules peuvent alors se disséminer à travers le système sanguin ou le système lymphatique et envahir d'autres organes (4), ce que nous verrons plus en détails dans le chapitre suivant.

d. Angiogéniques

Pour se développer, une tumeur a besoin de nombreux vaisseaux sanguins, qui lui apportent de l'oxygène ainsi que des nutriments. Les cellules malignes ont donc la capacité de créer de nouveaux réseaux de capillaires en stimulant la formation de cellules épithéliales et en sécrétant des facteurs de croissances.

Cependant, bien que ce système vasculaire fonctionne, il ne possède pas une architecture classique et est assez caractéristique, ce qui en fait une potentielle cible thérapeutique très prometteuse (13).

L'expression de ce pouvoir sécrétoire marque le début de la phase agressive d'une tumeur, on l'appelle le « switch angiogénique ». Ce développement vasculaire massif est l'œuvre d'un déséquilibre entre facteurs inhibiteurs et activateurs. Parmi les substances excrétées par les cellules malignes, voici celles qui sont essentielles à la croissance de la tumeur (4).

1) Vascular endothelial growth factors (VEGF)

Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire, ou VEGF, sont sécrétés lorsque le corps est en situation d'hypoxie, c'est-à-dire en manque d'oxygène. A ce moment là, les deux sous-unités, alpha et bêta, de la protéine HIF, se complexent pour être transloquées dans le noyau des cellules et activent l'expression des gènes codant VEGF. Celui-ci va alors se fixer à ses récepteurs cellulaires spécifiques VEGFR-1 et VEGFR-2 des cellules endothéliales, et stimule la formation de néo-vaisseaux (14).

Il a été démontré que le VEGF est nécessaire à l'angiogénèse tumorale. D'un côté, lorsqu'il est absent, la néo-vascularisation ne se fait pas et d'un autre côté, on retrouve des taux très importants de ce facteur dans la majorité des tumeurs humaines, associées à une microvascularisation dense.

Au niveau moléculaire, il est transporté des cellules malignes jusqu'à l'endothélium vasculaire tumoral par la métalloprotéase MMP-9, elle-même activée par un oncogène de la famille *Ras* (4).

2) Fibroblast growth factors (FGF)

Les FGF stimulent la formation des fibroblastes qui eux même produisent le collagène ainsi que d'autres molécules nécessaires à l'élasticité et la cohésion des tissus (15).

Les FGF ont entre autres, *in vitro*, une action d'activation des cellules endothéliales beaucoup plus importante que les VEGF. La prolifération de ces cellules est près de deux fois plus puissante avec ces facteurs qu'avec ceux vus précédemment.

En plus de ce rôle direct sur l'angiogénèse, les FGF ont aussi un rôle indirect, ils participent à sa régulation. En effet, ils sont à l'origine de l'activation des protéines responsables de la morphogénèse tubulaires des néo-vaisseaux (4).

3) Angiopoïétine-1 (Ang1)

L'angiopoïétine est une protéine qui, une fois liée à son récepteur Tie2, participe à la stabilisation finale de la vascularisation (16).

L'*Ang1* agit de façon indirecte sur l'angiogénèse, elle induit le recrutement par les cellules endothéliales, des cellules mésenchymateuses qui participent au remodelage architectural des capillaires sanguins (4).

e. Lymphangiogéniques

Certaines tumeurs sont caractérisées par leur dissémination lymphatique, on les appelle les « tumeurs liquides », ce sont, par exemple les leucémies. Malgré cela, ce phénomène de migration parallèle au parcours sanguin est commun à tous les types de tumeurs.

Le gène PROX est le principal responsable de lymphangiogénèse. Il active le phénotype lymphatique, notamment en stimulant VEGF-C qui fait migrer et proliférer les cellules épithéliales lymphatiques.

Ce développement peut aussi être stimulé par les gènes codant pour le FGF-2, qui à son tour active l'expression de VEGF-C (4).

B. La cancérogénèse

« La cancérogénèse est un ensemble d'évènements qui conduit à la transformation d'un tissu physiologie en tissu cancéreux » (17). Ce processus est en général multifactoriel et étendu dans le temps, aujourd'hui on le décompose en quatre étapes : l'initiation, la promotion, la progression et l'invasion.

Pour passer du premier stade, le stade moléculaire de la simple mutation nucléotidique, au dernier stade, celui de la tumeur primaire qui se dissémine dans tout l'organisme, plusieurs évènements sont nécessaires, dans un ordre bien défini. De plus de

nombreux facteurs servent à « nourrir » la tumeur et à en assurer la croissance et le développement.

Le graphique ci-dessous nous montre la chronologie générale des évènements de la cancérogénèse et va nous servir de plan pour ce chapitre.

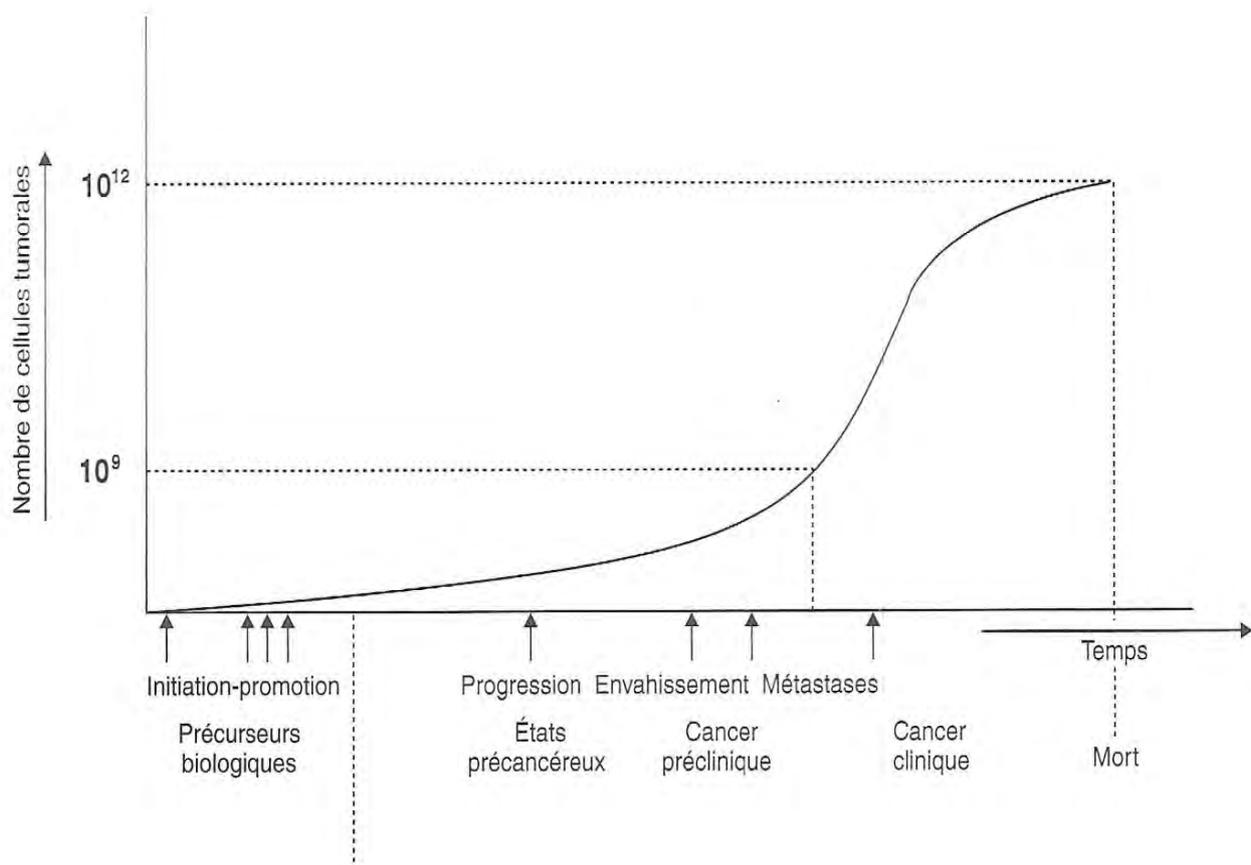


Figure 6 : Progression du développement tumoral dans le temps en fonction du nombre des cellules qui composent la tumeur (18).

i. Initiation

La première étape de la cancérogénèse est l'initiation, elle correspond à une mutation ponctuelle de l'ADN. Dans le cas d'une maladie héréditaire, cette première mutation peut déjà être présente dans toutes les cellules de l'organisme par transmission germinale, sinon un agent carcinogène ou « initiateur », est à l'origine de cette modification du génome.

D'autre part, plus la mutation initiatrice intervient tôt dans le développement de l'individu, plus il y aura de lignées cellulaires touchées et plus le risque tumoral sera élevé (4).

Ce phénomène, bien que rapide et irréversible, n'est pas suffisant pour modifier le phénotype sain d'une cellule et donc à la transformer en cellule maligne (17). Néanmoins, ces mutations constituent une sorte de « mémoire », qui n'oblige pas les étapes à se succéder et peut laisser quelques mois entre l'initiation et l'étape suivante, la promotion (4).

ii. Promotion

La promotion, par des agents extérieurs appelés « promoteurs », est l'étape qui transforme définitivement la cellule initiée en une cellule tumorale.

De multiples expositions sont nécessaires pour accumuler des mutations de l'ADN, qui sont de moins en moins repérées et réparées. Lors de cette étape, des gènes cibles sont touchés (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur), mais aussi des gènes codants pour des protéines particulières, de ce fait, des anomalies cellulaires deviennent décelables au microscope (18).

Ce phénomène de promotion peut être réversible car les mutations engagées peuvent être réparées ce qui indique que si un laps de temps trop important est laissé entre l'initiation et la promotion, le développement tumoral pourra être stoppé (4).

De plus, d'un individu à un autre et d'un tissu d'une même personne à un autre, le nombre de réplifications de l'ADN est différent. Suivant le lignage touché par la promotion cancéreuse, le développement tumoral sera plus ou moins important : un tissu qui se renouvelle sans cesse, comme la peau ou le tube digestif, aura plus de chance d'accumuler le nombre de mutations nécessaire à la progression (4).

iii. Progression

Au fil des divisions cellulaires se créent ainsi de nombreuses lignées de clones malins qui ne sont plus du tout, ni régulées au niveau de leur cycle de division, ni sensibles à l'apoptose. Cette perte totale du contrôle aboutit alors à une population polyclonale, à l'origine de lésions précancéreuses, c'est la progression de la cancérogénèse (17).

C'est lors de cette étape, que l'angiogénèse tumorale devient massive et permet alors l'invasion du tissu par la tumeur primaire.

iv. Dissémination métastatique

La dissémination métastatique est l'ultime étape de la cancérogénèse, celle qui transforme une maladie locorégionale traitable localement, en une maladie généralisée, qui nécessite un traitement systémique. Cette invasion regroupe toutes les principales caractéristiques de la cellule tumorale, de la prolifération massive et incontrôlée, au pouvoir disséminant et au contrôle du microenvironnement.

a. Chronologie

La métastase est la signature des tumeurs malignes, cette migration de cellules peut se décrire en trois étapes principales.

La croissance locale de la tumeur primaire est le point de départ de toutes les métastases retrouvées dans un organisme. Même si les cellules analysées dans différents points de dissémination, semblent être différentes aux niveaux génétique et morphologique, ceci s'explique par l'hétérogénéité de la population clonale initiale.

La seconde étape est la dissémination d'une cellule ou de petits groupes par le système sanguin ou lymphatique. Ces micro-métastases peuvent avoir une période de latence avant de proliférer. Elles se caractérisent par le fait qu'elles sont très difficilement détectables de par leurs tailles réduites et leurs localisations qui sont des fois inattendues.

Enfin, après un laps de temps plus ou moins long, la phase métastatique est l'étape où les métastases deviennent détectables cliniquement. À leur tour, ces foyers tumoraux peuvent être à l'origine de nouvelles vagues métastatiques (4).

b. Mode d'action

Afin de se disséminer dans l'organisme à partir de la tumeur initiale, les cellules malignes empruntent le même schéma d'action.

1) Perte de cohésion

Comme vu précédemment, les cellules malignes acquièrent des capacités qui leur permettent de s'affranchir de nombreuses règles normalement appliquées aux cellules saines. L'une d'entre elles est la perte de cohésion, tant par rapport au support d'ancrage, qu'entre les cellules elles-mêmes.

D'une part il y a des modifications quantitatives ou qualitatives, induites par mutations, au niveau des structures telles que les desmosomes, les jonctions serrées, les intégrines ou les cadhérines.

Par exemple, l'E-cadhérine est associée au potentiel métastatique de nombreux cancers, elle se trouve au niveau membranaire. Lorsqu'elle est activée par du calcium, elle se lie à une structure similaire présente sur une cellule voisine. En étant supprimée ou non fonctionnelle, ce complexe ne peut plus garantir l'intégrité d'un tissu.

D'autre part, la tumeur primaire peut induire la surexpression et/ou la suractivité d'enzymes capables de dégrader des substrats spécifiques. Celles-ci peuvent ainsi détruire des éléments du stroma, des matrices extracellulaires ou bien encore les structures vues précédemment (4).

2) Circulations sanguine et lymphatique

L'angiogénèse tumorale n'a pas pour seul but de « nourrir » la tumeur, mais elle lui permet aussi d'avoir accès aux systèmes sanguin et lymphatique et donc de pouvoir se disséminer. Lorsqu'elle commence à migrer, la cellule cancéreuse peut donc emprunter deux voies générales.

i. Métastase ganglionnaire

Dans le système lymphatique, les cellules suivent le flux de lymphé qui draine l'organe où se trouve la tumeur initiale. Elles sont arrêtées dans un premier ganglion qui sera alors appelé le ganglion sentinelle. Les cellules malignes vont alors proliférer selon les trois étapes vues plus haut, et continuer de migrer vers d'autres ganglions en aval.

Si elles se multiplient de façon trop exagérée, on peut assister à une rupture capsulaire ou à un phénomène de stase de la lymphé ce qui peut créer des embolies lymphatiques (18).

ii. Métastase à distance

L'autre réseau de dissémination des cellules tumorales est la circulation sanguine. Une fois dans un capillaire, lorsqu'il y a un ralentissement du flux, l'amas cellulaire adhère à l'endothélium vasculaire et on observe l'extravasation des cellules vers un nouvel organe.

Ils peuvent bien sur tous être atteints, voici ceux qui le sont le plus souvent, victimes de leur large irrigation : le squelette, les poumons, le foie et le cerveau (18).

3) Implantation dans un nouvel organe

Le choix d'un organe se fait en fonction de plusieurs facteurs :

- Le drainage de l'organe où se situe la tumeur mère.
- Le volume charrié par les capillaires sanguins.
- L'absence de surveillance immunitaire.

L'attachement des cellules sur un autre organe se fait aux dépens de deux substrats. Les cellules endothéliales d'une part, auxquelles des récepteurs membranaires tels que CD44 peuvent se lier. La membrane basale sous-jacente d'autre part, peut interagir avec des complexes membranaires comme les intégrines, véritable système adhésif pour les cellules (4).

4) Croissance dépendant du microenvironnement

Toutes les cellules migrantes n'ont pas toujours la capacité de proliférer, seul un nombre réduit ont la capacité de former une métastase.

De plus le développement cellulaire se fera en fonction de l'intensité de la réponse immunitaire innée dont il fera l'objet. Cette dernière implique les lymphocytes T, les lymphocytes *Natural Killer* (NK) ainsi que les macrophages. Lorsqu'il y a prolifération des cellules malignes, cela implique une défaillance de cette surveillance immunitaire.

c. Les facteurs de risque

Le cancer est, depuis 2004, la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardio-vasculaires (19). Ce n'est pourtant pas une fatalité, pour 355 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, il y a eu 148 000 décès directement liés à cette maladie (20).

Depuis trente ans, l'incidence des cancers, c'est-à-dire le risque pour un individu de contracter une maladie, a fortement augmenté, et ceci est dû à plusieurs facteurs. D'une part les méthodes de dépistage ont évolué, permettant un traitement immédiat et salvateur. D'autre part, les facteurs de risque cancéreux ont fait l'objet de recherches intensives. On en a découvert dans tous les domaines, familiaux, professionnels et environnementaux, c'est ce que nous allons décrire dans le chapitre suivant.

Ces facteurs sont particulièrement essentiels en termes de survie puisqu'en les connaissant il est possible de prévenir les populations à risque afin qu'elles bénéficient d'un suivi médical régulier et adapté à ce risque. En effet, on sait que plus le dépistage intervient tôt lors du développement tumoral, plus les chances de rémission complète sont importantes. A cet effet, des monographies contenant des listes d'agents cancérigènes ont été dressées et sont mises à jour chaque année par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). En France, le Ministère de la Santé avec l'aide de l'Institut National du Cancer ont publié, dans le cadre du programme national de nutrition et de santé, un tableau récapitulatif des niveaux de preuve des relations entre certains facteurs de risque cancéreux les plus couramment retrouvés dans notre alimentation, et différentes localisations de cancers (cf. Annexe 4 (21)).

i. Antécédents

Les antécédents, qu'ils soient personnels (expositions répétées à un agent carcinogène, précédent cancer) ou familiaux (forme héréditaire de certains cancers comme le rétinoblastome), représentent un facteur de risque important de cancérogenèse.

a. Familiaux

Comme nous l'avons vu, le cancer est une maladie complexe qui comprend une très grande composante génétique. Notre patrimoine génétique nous est donné par nos parents qui eux même le tiennent des leurs, etc.

En partant de cette constatation, il faut dissocier ici, la transmission du risque qui n'est pas la même chose que la transmission de la maladie elle-même.

De ce fait, lorsqu'un cancer apparaît dans une famille, le risque relatif pour tous les descendants proches de développer ce même cancer est multiplié par deux ou trois, par rapport à quelqu'un qui n'a pas de membre de sa famille atteint (4). Pour qu'il y ait effectivement un développement tumoral, tout va dépendre de la « pénétrance » du gène ayant subi la mutation transmise de façon héréditaire, c'est-à-dire la probabilité pour qu'il s'exprime. Certains gènes, comme le gène *Rb* qui « déclenche » le rétinoblastome, rend quasi-obligatoire l'apparition de la maladie (22).

Syndrome familial	Gènes	Organes atteints
Rétinoblastome héréditaire	<i>RB1</i>	Rétine, os
Neurofibromatose de type I (von Recklinghausen)	<i>NF1</i>	Système nerveux
Maladie de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Rein, système nerveux
Néoplasie endocrinienne multiple de type I	<i>MEN1</i>	Pancréas, parathyroïde, cortico-surrénale, hypophyse
Cancer du sein héréditaire	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Sein, ovaire
Cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC)	<i>MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6</i>	Côlon, rectum, intestin grêle, endomètre, estomac, tractus urinaire
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Sarcomes des tissus mous et autres sarcomes, sein, cerveau, os, cortico-surrénale...

Figure 7 : Liste de gènes dits « familiaux », responsables de l'apparition d'un cancer chez les membres d'une même famille (4).

b. Personnels

Au niveau personnel, il y a deux facteurs de risque principaux.

Le premier est l'âge, plus on vit longtemps, plus les cellules ont le temps de devenir malignes. C'est aussi ce phénomène qui explique l'explosion de l'incidence de tous les

cancers confondus. Le vieillissement global de la population mondiale, dû à l'amélioration des conditions de vie ainsi que les avancées de la médecine, entraîne l'augmentation de l'apparition de nouveaux cas de cancer (4).

Le second facteur est si l'individu a déjà développé un cancer dans sa vie. Pour certaines localisations comme le colon, le sein ou encore la peau, il n'est pas rare de voir se développer un second cancer, parfois au même endroit, c'est une récurrence locale, parfois dans un organe totalement différent (23).

ii. Mode de vie

Malgré l'importance des mutations génétiques dans la carcinogénèse, la plupart ont besoin d'un déclencheur pour apparaître. Le cancer étant une maladie multifactorielle, elle nécessite plusieurs événements avant de se développer.

Ces déclencheurs se retrouvent dans notre vie de tous les jours, et même s'ils sont présents un peu partout (nourriture, air...), nous allons voir que certains d'entre eux pourraient être facilement évitables.

a. Tabac

Le tabac est le plus important, car le plus répandu, des agents cancérigènes. En France, il y a environ quinze millions de fumeurs et le tabagisme serait à l'origine de 44 000 décès par an dus aux cancers, ce qui représente 33% des décès chez l'homme et 10% chez la femme (24) (25).

Le tabac contenu dans une cigarette, un cigare ou un pipe, est un mélange de nombreux produits, tous plus ou moins nocifs et donc certains sont des cancérigènes notoires. Parmi eux, on retrouve (26) :

- Les goudrons : composés hydrocarbures (acétaldéhyde, formaldéhyde, benzène...).
- Les métaux lourds : dont l'arsenic, le plomb, le nickel...

b. Alcool

La consommation d'alcool, si elle devient excessive entraîne un véritable risque pour la santé. En 2013, on estime que l'alcool a été responsable de 10% des cas de cancer (27). Une corrélation entre le nombre de verre d'alcool par jour et le risque de cancer a récemment été mise en évidence, elle varie de 9% à 168% selon les localisations (21).

Le principal métabolite toxique de l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées est l'acétaldéhyde. Il est responsable de la production de radicaux libres qui conduisent à l'apparition d'adduits sur l'ADN (27). En temps normal, cette molécule est métabolisée puis éliminée du corps par l'acétaldéhyde déshydrogénase produite par le foie, mais en cas d'une trop grande consommation, cette enzyme est inactivée ou en concentration insuffisante pour agir efficacement (21).

Outre les effets cancérogènes, elle entraîne des déficiences nutritionnelles ainsi que des déficiences au niveau immunitaire, ce qui ne peut être que bénéfique pour les agents carcinogènes, surtout s'ils sont consommés en même temps (4).

c. Obésité

L'obésité est une augmentation anormale et excessive de la masse de graisse corporelle, celle-ci représente alors un risque pour la santé (28).

En France, 1/3 des adultes sont en surpoids et 17% sont obèses (29). Même si ces chiffres font partie des plus bas d'Europe, ils augmentent néanmoins chaque année, notamment de façon alarmante chez les enfants (4).

En plus des nombreux risques cardiovasculaires, l'obésité peut entraîner d'autres maladies chroniques sévères comme le diabète et le cancer. En effet, il fait partie des tissus qui augmentent la résistance à l'insuline, ce qui provoque une hyperinsulinémie, et qui induit un état inflammatoire permanent, ces deux mécanismes étant favorables à la prolifération cellulaire (21). De plus, le tissu adipeux est un tissu hormono-sécréteur, qui peut stimuler les cancers de type hormono-dépendant comme ceux qui touchent l'endomètre, le sein, le pancréas ... (29).

d. Environnement

Un autre facteur de risque important est notre environnement. Il comprend ce qui nous entoure dans notre habitat personnel ainsi que notre milieu professionnel.

1) Personnel

Dans notre vie de tous les jours, nous sommes exposés à de nombreuses substances, certaines inoffensives, et d'autres beaucoup plus dangereuses. En fonction du temps d'exposition et surtout de la quantité, ces produits peuvent avoir un impact sur notre santé.

Parmi les nocives, il en existe des cancérigènes, ces substances se retrouvent principalement dans notre air, en voici deux particulièrement présentes (30) :

- Le radon : ce gaz est issu de la désintégration de l'uranium naturellement présent dans nos sols granitiques, volcaniques et uranifères. On le retrouve donc en quantité importante en Bretagne, dans le Massif Central, les Vosges ainsi qu'en Corse. Il serait responsable de plus de 10% des cancers du poumon.
- Les particules fines : elles sont émises par les moteurs diesels. Les personnes qui sont le plus exposées à ces substances ont trois fois plus de chances de développer un cancer du poumon.
- La dioxine : ce gaz est formé lors de la combustion des déchets et se dépose ensuite dans l'environnement où il intègre notre chaîne alimentaire.

Autre source qui peut être nocive pour la santé si elle est mal régulée : le soleil. En effet, même s'il prodigue lumière et chaleur, c'est aussi un énorme producteur de rayons ultraviolets (UV). Une exposition forte, prolongée et sans protection est aujourd'hui le facteur principal d'apparition de cancers de la peau, et ce, chez des sujets de plus en plus jeunes. A l'origine de ce danger se trouvent les rayons UV, qui se composent des UVA et des UVB, et qui sont des rayonnements énergétiques, ils peuvent induire des mutations dans l'ADN des cellules cutanées (31).

Dernier point sur notre environnement personnel, les ondes électromagnétiques. Même si des recherches ont permis de mettre en place des règles quant à leurs émissions, la prudence reste en vigueur. Les téléphones portables, le wifi, la télévision, les émetteurs radio... tous ces objets créent une agitation moléculaire qui tend à faire augmenter la température corporelle

des corps qui les entourent, c'est-à-dire nous. Pour l'instant ce phénomène est compensé, nos corps réussissent à évacuer ce trop plein de chaleur mais en cas d'exposition longue et prolongée, les scientifiques estiment qu'il peut y avoir un risque pour notre santé (32).

2) Professionnel

Notre environnement professionnel n'est pas dénué de substances cancérigènes non plus. En 1994, l'étude SMUR 94 (33), a montré qu'environ 10% des salariés, soit 1 000 000 de personnes seraient exposées à au moins un produit pouvant induire un cancer, lors de leurs heures de travail. Aujourd'hui ils seraient 2 400 000 à être exposés, 1 cancer sur 10 aurait donc pour origine un cancérigène professionnel (34).

Dans cette liste, nous pouvons souligner (35) :

- L'amiante : on estime que 25% des hommes retraités actuellement y ont été exposés. Ce produit est responsable de 85% des cancers du mésothéliome, la séreuse qui recouvre les poumons.
- Les pesticides : les professionnels qui ont recours à ces produits, environ 1 200 000 s'exposent à un risque accru de cancer du cerveau, de la thyroïde et des poumons.
- Les poussières de bois : le traitement, le transport ainsi que la destruction de ce matériaux entraînent l'apparition de poussières très toxiques. Les professions à risque (menuisiers, ébénistes...) ont quarante fois plus de chance de développer un cancer des fosses nasales ou des sinus.

e. Alimentation

Notre alimentation peut, elle aussi, faire partie des facteurs de risque cancéreux.

D'un côté, de part les aliments en eux même qui peuvent contenir des pesticides (vus précédemment), ainsi que des produits chimiques (colorants, hormones de croissances, produits de conservation...) et autres substances, qui, si elles sont ingérées en grandes quantités deviennent cancérigènes. Aujourd'hui on sait qu'une consommation importante de viande rouge favorise l'apparition des cancers colorectaux (29% tous les 100g de viande). De même le sel et les produits de salaison augmentent le risque de cancer de l'estomac (36).

D'autre part, une mauvaise conservation des aliments peuvent faire apparaître des produits toxiques pour l'organisme comme par exemple des produits de dégradation bactérien dans la viande ou des champignons dans de la farine d'arachide mal stockée (4).

Enfin la préparation des aliments aussi est importante. Une cuisson à haute température des féculents libèrent des hydrocarbures polycycliques et des amines dont nous avons déjà développé les méfaits (4).

iii. Agents infectieux

Les infections, de part leur agent infectieux, peuvent devenir cancérogènes. Bien qu'elles soient transmissibles par nature, ce sont elles qui se transmettent et non le cancer en lui-même.

a. Les virus

Les virus, comme nous l'avons vu dans le chapitre sur les oncogènes, doivent intégrer leurs génomes dans la cellule hôte afin de survivre et peuvent être le point de départ de la carcinogénèse, ils représentent même 20% des cancers à l'échelle mondiale (37).

L'un des plus connus est le Papillomavirus humain (ou HPV). Il provoque des lésions au niveau du col de l'utérus qui peuvent, dans certains cas, dégénérer en cancer (4). De même, les virus des hépatites sont responsables de 85% des cancers du foie (37). Voici un tableau qui récapitule les principaux virus responsables de cancérogénèse.

Virus	Cancer
Hépatite B	Hépatocarcinome
Hépatite C	Hépatocarcinome
Papilloma virus type 16, 18	Cancers col, vulve, vagin, pénis, anus
Virus herpès humain type 4 (Epstein-Barr)	Lymphomes (Burkitt, immunoblastique, nasal à cellules T, Hodgkin) Cancer nasopharyngé
Virus herpès humain type 8	Sarcome de Kaposi Lymphome
Virus de la leucémie à cellule T type 1	Leucémie/lymphome adulte à cellule T
Virus simien 40 (SV 40)	Épendymome Tumeurs des plexus choroïdes Mésothéliome Tumeurs osseuses

Figure 8 : Liste de virus cancérogènes (4).

b. Les bactéries

Les bactéries sont également des êtres unicellulaires mais qui ne nécessitent pas de s'intégrer à son hôte pour survivre. Elles ont leur propre matériel génétique et peuvent se répliquer elle-même.

Helicobacter pylori (HP), est une bactérie très courante, retrouvée chez 50% de la population mondiale. Elle est responsable de plus de 60% des ulcères gastriques qui dégénèrent ensuite en cancers gastriques (37). Récemment, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) a découvert un de ses mécanismes d'action. Pour activer la cancérogénèse, la bactérie HP doit sécréter une protéine, la cagG, qui transforme alors les cellules mésenchymateuses, cellules qui tapissent l'estomac, en cellules souches cancéreuses (38).

iv. Iatrogénie

Dernier facteur de risque, l'iatrogénie. En effet, certains traitements et chirurgies peuvent augmenter le risque de développer un cancer.

Les traitements immunosuppresseurs utilisés lors des greffes pour empêcher le rejet du greffon induisent, comme leur nom l'indique, une diminution de l'immunité du sujet. Ceci est favorable à la prolifération des cellules malignes.

Les agents chimiques et cytotoxiques des traitements anticancéreux sont aussi mis en cause. Certains groupes comme par exemple les alkylants, qui sont des molécules qui agissent directement au niveau de l'ADN sont susceptibles de provoquer l'apparition d'un cancer secondaire.

Enfin le Traitement Hormonal Substitutif (TSH) utilisé chez les femmes ménopausées afin de traiter les effets secondaires, parfois très prononcés, de la ménopause, augmente le risque de développer un cancer du sein.

Le rapport bénéfice/risque, lors de l'utilisation de ses thérapeutiques, doit donc être examiné attentivement (13).

D. Épidémiologie

Le cancer représente un problème de santé majeur et ce, à l'échelle mondiale. On compte 4 400 000 cas annuels en Asie, 2 800 000 en Europe, 1 400 000 en Amérique du Nord et 627 000 en Afrique (4). Sa fréquence est en constante augmentation, on estime qu'elle pourrait toucher jusqu'à 22 000 000 de personnes d'ici les deux prochaines décennies (39).

En France, le risque de développer un cancer de 0 à 74 ans, était en 1920 de 29% pour les hommes et 17.57% pour les femmes, en 2012, il passe respectivement à 36.22% et 24%. Tous cancers confondus, en 2012, on a recensé 355 354 nouveaux cas pour 148 378 décès (40). C'est aujourd'hui la première cause de mortalité en France.

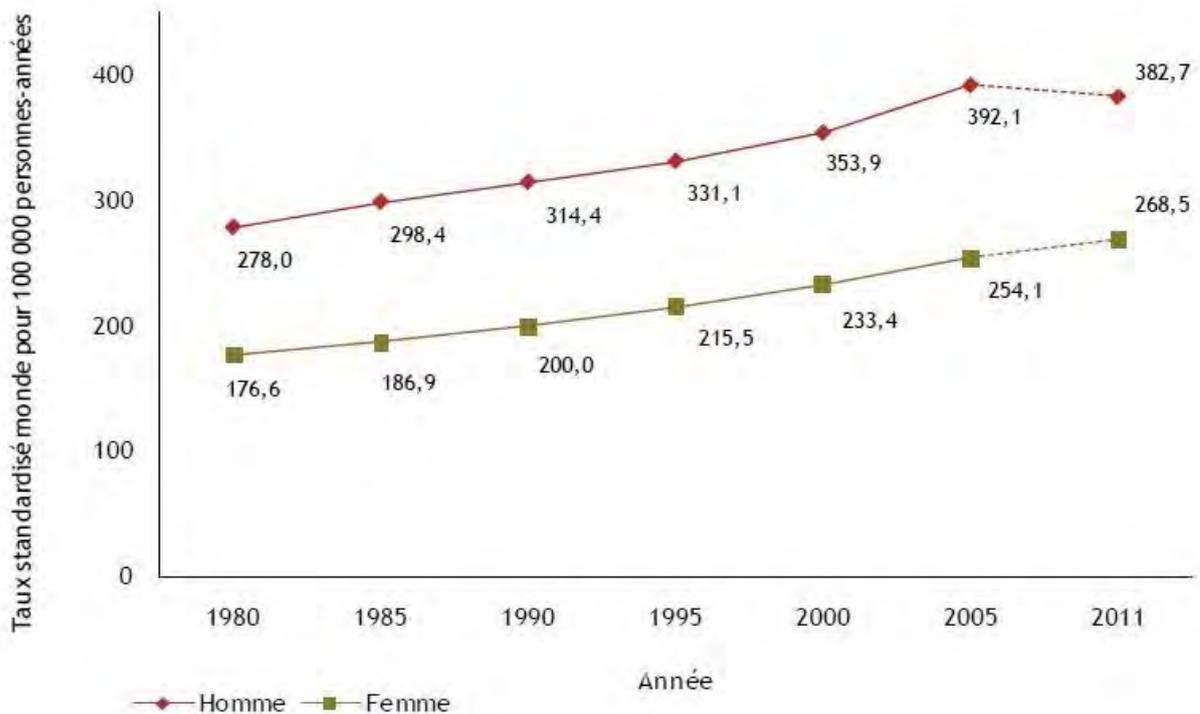


Figure 9 : Incidence du taux de cancer dans le monde de 1980 à 2011 (41).

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence et de la répartition des maladies, ainsi que de leurs facteurs de risque dans les populations humaines. Elle représente donc un outil très important dans le combat contre toutes les maladies, dont le cancer. Elle se constitue de trois branches : descriptive, analytique et évaluative, qui permettent d'observer l'ensemble des symptômes, les populations à risque, les étiologies et de pouvoir établir des actions de santé (42).

i. Âge

Le cancer est dans la plupart des cas une maladie de la personne âgée. En France, l'âge moyen de découverte d'un cancer est de 67 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme (40).

En terme de mortalité, 71% des décès par cancer surviennent chez les personnes de 65 ans et plus, dont 17% chez les personnes qui ont plus de 85 ans. Parmi les 29% des décès qui touchent les moins de 65 ans, appelés « prématurés », les cancers les plus meurtriers sont le cancer du poumon chez l'homme, 32% des décès masculins et le cancer du sein chez la femme, 27% des décès féminins (43).

ii. Incidence de la géographie

Au niveau mondial, le cancer est un problème de santé majeur dans les pays industrialisés ou en développement. L'Amérique du Nord, l'Europe occidentale ainsi que l'Australie sont ainsi particulièrement touchés par cette pandémie mondiale avec plus de 20% de leurs décès totaux dus aux cancers. Mais des pays comme le Brésil, la Chine et la Russie, pour l'instant entre 10 et 15%, sont en train de voir leurs taux de mortalité respectifs augmenter de façon dramatique et se rapprocher des taux les plus élevés (44).

Au niveau national, les mortalités les plus élevées, que ce soit pour les hommes ou pour les femmes avec respectivement 219 décès pour 100 000 et 93 décès pour 100 000, se retrouvent en Bretagne, dans le Nord-Pas-de-Calais ainsi que dans le centre de la France (45).

iii. Type de cancers

En France, les quatre principaux cancers, en termes d'incidence ainsi que de mortalité sont les cancers du poumon, de la prostate, du sein et colorectal. Ils représentent 69% des incidences totales et 58% des mortalités totales (46).

a. Poumon

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier, tous genres confondus en France ainsi que dans le monde. Leur vecteur principal est le tabac dont la production ne cesse d'augmenter.

En 2010, le nombre de nouveaux cas était de 37 000, 27 000 chez les hommes et 10 000 chez les femmes. Le nombre de décès pouvant être imputable au cancer du poumon était de 28 700, 21 000 chez l'homme et 7 700 chez la femme. On estime la survie relative à 43% et à 5 ans de 14%.

Paradoxalement, alors que chez l'homme, l'incidence a tendance à diminuer, chez la femme, elle a triplé au cours des 20 dernières années, ceci dû à l'augmentation du nombre de fumeuses (47).

b. Prostate

En 2010, le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate était de 71 500, en France, et sa mortalité était de 8 790 décès. D'autre part sa survie à 1 an est estimée à 94% et à 5 ans de 80%.

Bien que ce cancer soit la 4^{ème} cause de mortalité chez l'homme, on observe une diminution du nombre de morts par ce cancer du fait de la systématisation de son dépistage ainsi qu'une meilleure prise en charge (48).

c. Sein

Le cancer du sein représente à lui tout seul un tiers des cancers touchants les femmes. En 2012, il a été dépisté chez 48 000 personnes, et il a été responsable de 12 000 décès.

Tous types confondus, la survie à 5 ans est estimée à 89% du fait des nouveaux traitements de thérapie ciblée, récemment découverts (49).

d. Colorectal

En 2011, les cancers colorectaux ont été détectés chez 40 500 nouveaux cas, dont 57% étaient des hommes, et ont causé 17 500 décès. La survie relative à ce type de cancer est de 79% à 1 an et de 56% à 5 ans.

Aujourd'hui, ce cancer se place à la 3^{ème} place des cancers les plus fréquents mais on s'attend à ce que ce chiffre augmente dans les prochaines années pour atteindre 45 000 nouveaux cas en 2020 (50).

II. Causes et conséquences d'un déséquilibre alimentaire

L'*Homo sapiens* est omnivore, et ce depuis son apparition sur la Terre, il y a des centaines de milliers d'années. Son activité principale est de satisfaire cette nécessité primaire, se nourrir (51). De nos jours, dans les pays développés, manger est un des besoins les plus faciles à assouvir, et pourtant il est la cause de nombreux maux. Bien que l'on ait accès à des sources pratiquement inépuisables de denrées alimentaires, aujourd'hui, se nourrir n'est plus aussi simple, il faut penser à ce qu'on nous dit être « bon » pour la santé, à ce que nous avons « envie » de manger, à ce dont nous avons besoin de manger... Et paradoxalement, alors que la « faim » n'existe pratiquement plus dans nos contrées, l'alimentation est à l'origine de problèmes de santé qui peuvent être très graves : le cancer, le diabète, l'hypercholestérolémie...

De son côté, la médecine progresse très vite, et dans tous les domaines, y compris la nutrition. En un peu plus d'un siècle le corps scientifique a élucidé, entre autres, de nombreux mécanismes de la digestion et a permis de mettre en évidence les relations entre certaines molécules contenues dans nos aliments et l'apparition de maladies. Par exemple aujourd'hui, nous savons qu'une trop forte concentration d'acide urique dans le sang mène à l'apparition de la goutte.

Comment est-on passé d'une recherche presque ininterrompue de nourriture à la surabondance que nous observons actuellement ? Quel serait le juste équilibre entre plaisir et besoins nutritionnels ? En France plus particulièrement, quelles sont nos habitudes culinaires, et en quoi sont-elles bénéfiques pour notre santé ? Dans cette seconde partie, nous allons tenter de répondre à ces questions.

A. La nutrition

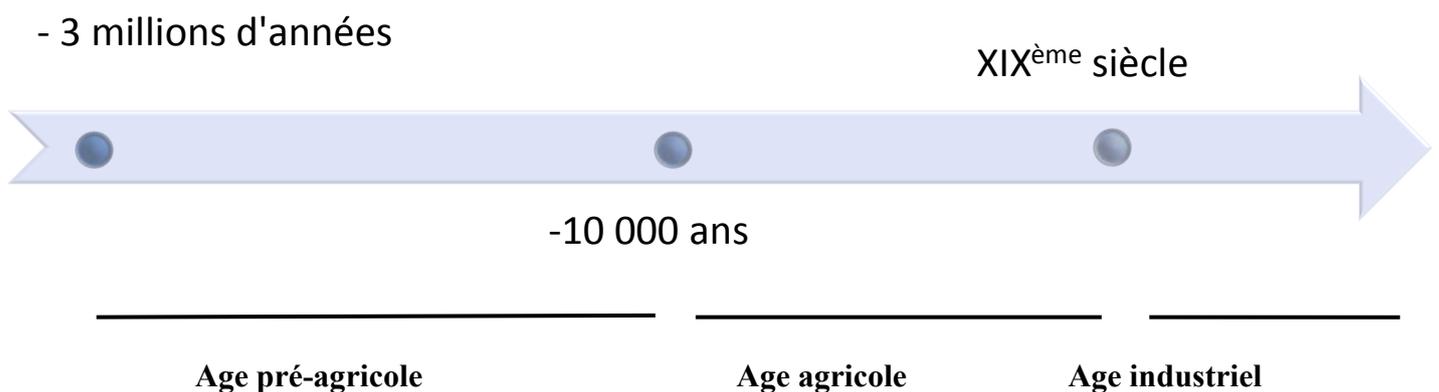
Une bonne nutrition est un apport alimentaire équilibré et adapté aux besoins d'un organisme (52). Depuis toujours, cette préoccupation occupe une grande place dans les

besoins humains, néanmoins, l'aspect énergétique est, de nos jours, passé au second plan, derrière les notions de plaisir et de satisfaction immédiate.

L'alimentation est la représentation d'une culture ainsi que d'une époque. Au cours de l'Histoire, depuis les premiers Hommes jusqu'à nos contemporains, elle s'est largement diversifiée et n'occupe plus la même place dans notre quotidien.

i. Histoire naturelle de la nutrition

Afin de mieux cerner le contenu de nos assiettes, nous allons retracer l'Histoire des aliments qui les composent depuis la préhistoire jusqu'à nos jours, en trois âges principaux (53).



a. L'âge préagricole

500 000 avant J.C les *Homo erectus* sont des nomades, organisés en petits groupes. Ce sont des chasseurs-cueilleurs, qui vivent difficilement bien qu'ils soient des prédateurs.

Leur alimentation se compose essentiellement de ce qu'ils trouvent, des baies sauvages (fraises, framboises...), des glands et des faines, des noix et des noisettes, des champignons et des racines. Pour se procurer de la viande, ils se contentent de petits animaux, de lézards, d'escargots, d'insectes et même parfois de charognes. Ils attrapent les poissons à mains nues. Ne pouvant faire de réserves, les Hommes passent leur temps à trouver de quoi se

sustenter. Aujourd'hui, on dirait qu'ils « grignotaient » tout au long de la journée, en fonction de ce qu'ils trouvaient et pourtant leur espérance de vie ne dépassait pas 25 ans.

La découverte du feu va grandement améliorer le quotidien. Autour s'organise la vie sociale, et cela chasse les animaux sauvages. Vers - 270 000 ans, l'Homme a développé ses techniques de chasse ainsi que ses instruments, il s'attaque au gros gibier comme le rhinocéros, le cheval, les aurochs, les cervidés, etc. Les aliments sont soit rôtis, soit cuits dans les cendres ou avec des pierres chauffées.

C'est aux alentours de - 160 000 ans qu'une première technique de conservation de la nourriture apparaît : le fumage de la viande. Ceci permet de chasser en grande quantité dans les régions où les proies abondent et conserver des denrées périssables jusqu'au « foyer ».

Enfin, il faut attendre près de 150 000 années de plus pour voir se développer la pêche, avec l'invention du harpon et de l'hameçon, et la chasse avec l'invention de propulseurs comme l'arc (51).

A titre comparatif, voici un tableau qui montre les apports alimentaires des Hommes du Paléolithique, ceux de la population « Occidentale » d'aujourd'hui et ceux recommandés par l'OMS.

	Paléolithique supérieur	“Occidentale”	Recommandé par l'OMS
Protides (en %)	37	12-18	12-18
Glucides (en %)	41	46	50-55
Lipides (en %)	22	40	30
P/S (en %)	1,4/1	1/2	1/1
Fibres (en g.)	>100	15-20	30

Figure 10 : Comparatif des alimentations de l'Homme au Paléolithique, l'Homme Occidental d'aujourd'hui et les recommandations de l'OMS (53).

On peut y voir que, bien que le comparatif soit à propos d'une même espèce, l'Homme, son régime a bien changé. Cela s'explique par le fait que son activité physique n'est plus la même et par l'apparition de nombreuses nouvelles denrées, comme nous allons le voir dans la suite de ce chapitre.

b. L'âge agricole

Cette ère marque l'apparition de l'agriculture de la sédentarité de l'espèce humaine.

1) Le Néolithique

La fin du Paléolithique est marquée par la fin de l'ère glaciaire, à ce moment là, l'Homme est installé en Mésopotamie. Il va commencer à sacrifier une partie de ses collectes en semailles, pour un grain planté, il en récolte quatre. Cela accroît de façon importante sa consommation de céréales, au détriment des fruits et légumes. La chasse se fait en groupe, ce qui augmente son rendement et des espèces sauvages commencent à être domestiquées (sangliers...).

Au début du Néolithique, l'Homme se sédentarise et les paysans cultivent les champs à la main d'abord, puis de façon tractée par des animaux ensuite. Le temps libéré permet aux autres de s'adonner à d'autres activités, ils commencent alors à se regrouper en villes, donnant naissance aux premières civilisations.

Au cours des millénaires suivants, la capacité à conserver des denrées d'une année sur l'autre et le pouvoir de faire des réserves va modifier la vie en société, l'organiser, et va permettre un accroissement démographique. Le sel, est alors déjà connu en tant qu'exhausteur de goût et d'agent de conservation. De plus le climat se réchauffant, les animaux issus de la chasse pouvoient aux besoins en vêtements, tente, couverture, bois, os ...

Petit à petit, on passe d'une civilisation de prédation à une société de production où tous les métiers ne sont pas tournés vers la recherche de nourriture mais où des activités culturelles et spirituelles voient le jour (51).

2) L'Antiquité

Au temps des Romains, les Gaulois se nourrissaient de lait, de viandes salées ou fraîches et de pains. La liste des fruits et légumes qu'ils consomment est relativement courte, ils sont issus de la cueillette et du potager : citrons, pêches, poires, pommes, prunes, cassis, châtaignes, framboises, noix, mûres, myrtilles, ails, asperges, carottes, choux et choux-fleurs, concombres, laitues, oignons, poireaux, radis et légumes secs. D'autre part, l'apiculture est alors très pratiquée, Grecs et Romains étant très friands de miel. La ration alimentaire quotidienne représente entre 5 000 et 9 000 calories.

Bien que l'on puisse penser que les Français mangent à leur faim, lors du premier millénaire, de grandes périodes de famines subsistent encore, et déciment les populations. Il faut attendre le développement de nouveaux outils à travailler sol, comme des colliers d'épaule en métal, pour voir une réelle amélioration de la productivité des paysans. Malgré cela, les guerres, les intempéries et les épidémies continuent d'empêcher les paysans de manger suffisamment (51).

3) Le Moyen Age

Au Moyen Age, le pain est la base de l'alimentation, et les bouillies de seigle ou d'avoine sont souvent les seuls plats principaux dans les campagnes affamées. La viande est rare, et l'eau, souvent polluée, provoque des maladies.

On voit quand même apparaître de nouveaux légumes et fruits : artichaut, aubergine, blette, betterave, échalote, épinard et orange (51).

4) La Renaissance

La Renaissance marque le début des grandes découvertes avec de nouvelles espèces animalières et végétales issues des nouveaux mondes explorés. De grandes voies de commerce par la mer ou par la terre sont ouvertes, et permettent à l'Europe d'avoir accès à une multitude de nouveautés. Les épices en représentent une large partie, clou de girofle, cannelle, muscade, le safran, le poivre, le cumin, l'anis et le gingembre arrivent d'Orient. On rapporte des Amériques la tomate, la pomme de terre, le maïs, la courge, le potiron, le piment, la vanille et le tabac, et de l'Afrique, le manioc, le cacao, l'arachide et l'ananas (51).

c. L'âge agro-industriel

Au début du XIX^{ème} siècle, après la Révolution française, les terres sont rendues à ceux qui les cultivent. Toujours à la merci des aléas du temps et des maladies, il faudra attendre une cinquantaine d'année avant l'utilisation des premiers engrais naturels. De plus, une mécanisation des travaux des champs apparaît également, ce qui améliore le rendement des fermes.

Le développement de la culture de la pomme de terre et du maïs va augmenter l'élevage de porc et de volaille. Ceci amène un peu plus de viande dans les assiettes des

paysans. Petit à petit, la ration calorique passe de 2 000 à 3 200 calories par jour, ce qui reste insuffisant au vue des dépenses énergétiques de cette époque.

De nouveaux aliments continuent d'apparaître dans les assiettes avec l'endive, le céleri, la clémentine, le kiwi, la mangue, le litchi, l'avocat, l'abricot, la papaye, le fruit de la passion... (51).

1) Les nouvelles techniques de conservation

L'âge agro-industriel est marqué par l'apparition de nouvelles techniques de conservation.

La première est signée Nicolas Appert, c'est la boîte de conserve. Elle permet de garder des aliments consommables sur une très grande période en les enfermant hermétiquement dans des boîtes stérilisées à la vapeur.

Un peu plus tard, au XIX^{ème} siècle, Louis Pasteur, invente un procédé qui porte son nom, la pasteurisation. Cette technique consiste à chauffer les aliments à une température définie, pendant un temps défini, puis à les refroidir rapidement. Il met ainsi un terme à la croyance bien ancrée de la génération spontanée d'organismes. La microbiologie dans l'alimentaire est née.

Justus Von Liebig, un chimiste, initie l'industrie alimentaire moderne en mettant au point des engrais après l'étude des sols, ainsi que les laits maternisés et le bouillon en cube.

Enfin, le froid s'impose comme meilleur moyen de transport de denrées périssables en empêchant le développement de la plupart des bactéries. Avec son « Frigorifique », Charles Tellier est le premier à transporter de la viande de Rouen à Buenos Aires (51).

2) L'industrialisation crée de nouveaux mœurs

Ces découvertes vont venir s'associer à de grands progrès technologiques et vont définitivement changer notre façon de produire de la nourriture.

i. Les paysans deviennent des agriculteurs

Après la seconde Guerre Mondiale, on observe une explosion de la productivité des paysans français, qui à l'aide d'engins mécanisés de plus en plus puissants et de plus efficaces, font entrer la France dans une ère d'abondance. Ce sont les Trente Glorieuses, et ces paysans sont désormais des agriculteurs. Grâce à eux la France devient auto-suffisante et exporte même ses produits à travers le monde (51).

ii. Explosion de l'industrie agro-alimentaire

Alors que pendant des millénaires, tout le savoir culinaire reposait sur des connaissances empiriques, acquises de génération en génération, en 150 ans, l'industrie alimentaire a créé un large gouffre entre le producteur et le consommateur.

Les agriculteurs se rassemblent en coopératives afin de pouvoir diminuer le coût de revient de leurs productions. Avec des révolutions comme la déshydratation des aliments (par la chaleur, le froid ou le vide) ou encore l'incorporation en masse de produits chimiques dans nos assiettes, c'est l'avènement des grands groupes industriels internationaux tels que Nestlé, Danone etc. Aujourd'hui, l'industrie agroalimentaire représente la première industrie nationale en France, 85% de ce que l'on mange en est issu (51).

ii. Le régime français

Avec tous ces nouveaux produits à notre disposition, ainsi qu'un mode de vie en évolution, le modèle français a quelques particularités et, bien qu'influencé par le régime dit « Occidental », et notamment américain, il réussit à se démarquer.

a. Habitudes alimentaires des Français

Depuis une cinquantaine d'années, nous avons observé de grands changements dans notre société. Ceci associé au développement de l'industrie agro-alimentaire, notre régime actuel diffère sur bien des points du modèle qu'avaient nos ancêtres, il n'y a encore pas si longtemps que ça.

1) Consommation des Français

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, les campagnes françaises se sont vidées petit à petit avec le développement de l'agriculture moderne. Logiquement cela a entraîné une explosion de l'urbanisation et un éloignement entre le cultivateur et le consommateur.

C'est à ce moment là que les hypermarchés font leur apparition et avec l'arrivée de l'automobile, la majorité des Français ne font leurs courses plus qu'une fois par semaine,

voire une fois pour le mois. En 2000, 60 à 70% de ce que nous achetons provient de grandes surfaces, les petits commerces sont de moins en moins sollicités, seules les boulangeries résistent à ce nouveau modèle de consommation, grâce à l'attachement des Français au pain frais (51).

2) Rythme et lieu des repas

Notre rythme traditionnel de trois repas par jour, le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner, se met en place à la fin du XIX^{ème} siècle. Bien que cette habitude se calque sur le modèle bourgeois de l'époque, établi dans les écoles élitistes et les établissements religieux, il devient le modèle standard lorsque les salariés voient s'améliorer leurs conditions de travail dans les années 60-70. Leur temps de loisir ainsi que leur salaire augmentent, ils veulent mener une vie de famille « normale » (54).

De plus, depuis une quarantaine d'années, on observe une augmentation du nombre de repas pris en dehors du foyer. Le déjeuner notamment, est pris à l'extérieur, sur le lieu de travail ou dans les cantines pour la plupart, ce phénomène étant plus marqué dans la capitale qu'en province. En tout, cela représente environ 100 repas par an et par habitant.

Néanmoins le repas « à la maison », constitué de plusieurs plats (entrée, plat, dessert) persiste puisqu'il représente environ 80% des repas, et ce chiffre ne diminue que très faiblement depuis trente ans. L'alimentation à domicile reste donc largement majoritaire en France (51).

b. Risques pour la santé

Tous ces changements sociétaux et alimentaires ont été accompagnés par l'apparition de nouveaux risques pour la santé tant à l'échelle française que mondiale.

Depuis la fin des années 70 et donc l'explosion de la consommation de produits industriels et des *fast food*, les scientifiques Américains ont commencé à s'alarmer sur le contenu trop gras, trop salé et trop sucré des aliments. Par comparaison, en 1780 la consommation de sucre par habitant en France était de 600g par an, en 1985 elle était de 32kg (et 63kg aux Etats-Unis !) ! De même, en Europe, la disponibilité en lipide est passée, en moyenne de 104g par jour en 1960, à 143g en 1990, soit une augmentation de 37% (53).

Malgré les signaux d'alarme lancés par les nutritionnistes, ces produits bon marché et à forte durée de conservation ont été largement importés en France, et depuis le début du XXI^{ème} siècle, l'obésité est devenue un problème de santé publique. Grâce à l'Indice de Masse Corporelle (IMC), on a pu observer que les Français sont de plus en plus gros, l'obésité atteignant 12% de la population générale en 2005 (51).

D'autres maladies découlent directement de cette première maladie, comme le diabète, qui a tendance à apparaître chez des patients de plus en plus jeunes, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension...

D'autre part, l'étude SU-VI-MAX (SUplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants) (55), menée en France entre 1994 et 2003 sur 13 000 volontaires (5 000 hommes et 8 000 femmes) a démontré qu'une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes, avait de vrais effets protecteurs contre le cancer (51). Nous reviendrons à ce sujet dans notre troisième partie.

iii. Définition de l'apport journalier conseillé

Afin d'avoir une idée précise de ce que devrait être nos apports alimentaires, nous allons faire un récapitulatif de ce qui, en théorie, devrait constituer nos assiettes. En plus des macronutriments glucides, lipides et protéines, on devrait y retrouver également des micronutriments comme les vitamines et les minéraux.

a. Les protéines

Les protéines sont un des trois groupes principaux de molécules de notre organisme.

1) Définition et rôles

Les protéines sont constituées d'acides aminés qui forment des chaînes plus ou moins longues. Ces acides aminés sont au nombre de vingt et neuf dont certains d'entre eux sont dits « essentiels » car ils ne peuvent pas être synthétisés par notre corps et doivent donc forcément être apportés par notre alimentation.

Les protéines sont des molécules actives de notre organisme, ce sont elles qui assurent le stockage des informations, le transport d'autres molécules, les catalyses, la défense immunitaire... (53).

2) Apports conseillés et réels

Selon l'OMS, l'apport journalier minimum qui permettrait de répondre à nos besoins en protéines serait assuré avec 0.75 g de protéine par kilo de poids corporel.

De nos jours, dans la société occidentale, on estime que l'apport réel est entre 10 et 15% de la ration calorique journalière, soit 80 g de protéine par jour ou encore 1.4 g par kilo par jour (56).

3) Implication de la dénutrition protéique

Dans le corps d'un homme de 70 kg, il y a, à peu près, six kilos de protéines pures. Un jeûne total entraîne une perte de 250 mg par jour. Ce déficit ne se traduit pas automatiquement par une perte musculaire mais plutôt par une perte de tissu au niveau des organes à renouvellement rapide. Par exemple le tube digestif, la peau ou encore le foie, ce qui provoque une diminution des capacités immunitaires, ou encore une baisse de l'activité métabolique hépatique.

Ces phénomènes qu'entraîne un déficit protéique sont souvent longs à se mettre en place et sont dus à des malabsorptions intestinales des protéines, mais certaines maladies comme une cirrhose ou la maladie de Crohn peuvent les accélérer et les rendre fulgurants (53).

b. Les glucides

Les glucides forment le groupe de nutriments le plus important quantitativement de notre organisme.

1) Définition et rôles

Les glucides fournissent l'énergie nécessaire au bon fonctionnement des cellules du corps. La dégradation du glucose, du fructose, du saccharose et autres « sucres » participent à la formation de l'adénosine triphosphate (ATP) qui est l'unité permettant aux muscles et au

cerveau de fonctionner. Le taux de glucose sanguin est géré par deux hormones, l'insuline qui le diminue et le glucagon qui l'augmente.

Les glucides sont apportés par notre alimentation, puis peuvent être stockés dans le foie ou dans le tissu musculaire ou directement consommés par notre organisme. Ils sont classés selon leur index glycémique (IG), c'est-à-dire leur capacité à libérer du glucose dans le sang. Le glucose est la molécule de référence, son IG est égal à 1. A partir de ce point repère, les glucides qui sont rapidement métabolisés en glucose sont appelés « sucres rapides » (fruits, miel, sucres...) et ceux qui le sont plus lentement, « sucres lents » (pâtes, riz, pain...) (53).

2) Apports conseillés et réels

Selon l'OMS, l'apport en glucide devrait représenter entre 50 et 55% de la totalité de nos apports journaliers, ce qui représente 150g par 24h (56).

Aujourd'hui, on estime que notre consommation de glucides est inférieure à celle recommandée. Ceci peut paraître paradoxal aux regards de toutes les campagnes de nutrition qui nous sont proposées. En effet, si la consommation de glucides sous la forme de fibres (glucides non digestibles), retrouvés dans les légumes par exemple, est inférieure à celle recommandée, la consommation de sucres gras, à IG élevé, est bien trop supérieure à ce qu'elle devrait être (53).

3) Principales conséquences d'un déséquilibre glucidique

Une trop grande consommation de produits à IG élevé entraîne l'apparition d'une insulino-résistance, le corps n'est plus capable de détecter les signaux de stockage du glucose, c'est le diabète. Ces dernières années, on observe une très forte augmentation de l'incidence de cette maladie avec l'apparition de produits industriels.

A l'inverse, si l'organisme ne reçoit pas assez de glucides, il devra puiser dans ses réserves hépatiques et musculaires pour fabriquer du glucose : c'est la néoglucogenèse. Ce mécanisme a l'inconvénient de produire des « déchets », les corps cétoniques, qui en grandes quantités, peuvent nuire au fonctionnement du cerveau de par leur toxicité (53).

c. Les lipides

Les lipides représentent le troisième groupe de nutriments de notre organisme.

1) Définition et rôles

Les lipides sont formés d'une longue chaîne d'atomes de carbone, qui sont reliés par des liaisons simples ou doubles, c'est ce qu'on appelle le degré de saturation. On parle de liaison saturée en cas de liaison simple entre les atomes de carbone et de liaison insaturée en cas de liaisons multiples. Les acides gras (AG) ω -3 et ω -6 font donc partie des lipides dits « insaturés », leurs doubles liaisons se trouvant, respectivement au 3^{ème} et au 6^{ème} carbone à partir de la fin de la chaîne (56).

Dans un corps humain il y a environ 25 milliards d'adipocytes, cellules qui stockent les lipides, cela correspond à une dizaine de kilos de cellules graisseuses. Cette classe de molécule est un des réservoirs énergétiques de l'organisme, mais ils sont également présents au niveau des membranes plasmiques des cellules, et plus particulièrement les cellules neuronales. Enfin, ils participent à la synthèse de molécules inflammatoires et on peut noter que le cholestérol, qui fait partie de cette classe, est à l'origine de la vitamine D3, des sels biliaires ainsi que des hormones stéroïdiennes (53).

2) Apports conseillés et réels

Selon l'OMS, les lipides devraient représenter 30% de nos apports caloriques journaliers, en Occident, de nos jours, l'apport moyen se situe autour de 40%. D'autre part, la consommation d'AG saturés et celle des ω -6 (pro-inflammatoires) au détriment des ω -3 (anti-inflammatoires), a elle aussi augmenté par l'arrivée de nouveaux produits de consommation industriels (56).

3) Principaux dangers d'une surconsommation de lipides

Tous les lipides ne sont pas dangereux pour la santé, seuls le sont ceux qui concourent à la fabrication de plaques d'athérome. Le cholestérol ainsi que les AG saturés sont en cause alors les AG polyinsaturés sont hypocholestérolémiantes et donc au contraire protègent contre les athéro-thromboses (53).

d. Les minéraux et vitamines

Les minéraux, les vitamines et l'eau forment le dernier groupe des éléments indispensables au fonctionnement de notre organisme.

Si dans le cas des vitamines, une déficience est très peu probable, surtout dans les pays riches, il en existe pour les minéraux ainsi que l'eau (56).

1) Vitamines liposolubles

Une vitamine liposoluble est une vitamine qui est soluble dans un corps gras. Elles sont au nombre de quatre.

i. La vitamine A ou rétinol et carotène

Cette vitamine est présente dans le foie, le thon, les œufs et son précurseur, le carotène, dans les fruits et légumes (carotte, épinards, melon...). Elle joue un rôle prépondérant dans la vision, surtout dans la perception des couleurs et des formes ainsi que dans l'adaptation à l'obscurité. De plus, elle participe au métabolisme hépatique.

Les apports conseillés s'expriment en ER ou Equivalent Rétinol. Pour un adulte, ils sont de 600-800 ER par jour. Une hypovitaminose peut être observée, surtout dans les pays sous-développés, où elle est souvent aggravée par l'alcoolisme. Elle se manifestera par des troubles cutanés (hyperkératose...), une déficience immunitaire et des troubles de la vision nocturne (53).

ii. La vitamine D₃ ou cholécalciférol

La vitamine D₃ est soit synthétisée par la peau, après exposition au soleil, soit apportée par l'alimentation dans les poissons gras, ou encore le jaune d'œuf. Son rôle principal est d'élever la calcémie (le taux de calcium dans le sang) afin que celui-ci se fixe sur les os.

Une exposition solaire quotidienne, soit environ 10 minutes par jour, est suffisante pour atteindre le ratio adulte de 3 à 5µg. Pour couvrir entièrement ce ratio, l'apport alimentaire seul peut se faire, mais il est beaucoup moins évident, il représenterait 1,5 cuillère d'huile de foie de morue, ou 20 sardines à l'huile ou 22 œufs (57). Une carence entraîne le rachitisme chez les enfants (dont les besoins sont plus élevés du fait de la croissance), et l'ostéomalacie, chez l'adulte (56).

iii. La vitamine E ou tocophérol

Les plus grandes sources de vitamine E sont les huiles d'origine végétale comme le colza, l'olive... Ses propriétés anti-oxydantes empêchent la formation de radicaux libres et stabilisent les membranes lipidiques. De plus elle diminue l'agrégation plaquettaire ce qui lui donne un rôle antithrombotique.

Son apport quotidien conseillé a récemment été revu à la hausse et est aujourd'hui de 12mg par jour. Une carence en vitamine E est rare dans les pays industrialisés, elle se manifeste par l'apparition de maladies cardio-ischémiques et de cancers par déficience immunitaire (56).

iv. La vitamine K

La vitamine K se trouve essentiellement dans les légumes tels que le chou, les épinards ou encore les huiles végétales mais aussi chez certains poissons. D'autre part, plus de 50% de nos besoins proviennent d'une synthèse endogène de la flore intestinale. Son rôle majeur est de participer à la formation de certains facteurs de coagulation.

Un défaut d'apport n'existe pas chez l'adulte mais peut être observé chez les nouveaux nés, c'est pourquoi une injection de 5mg de vitamine K₁ est systématiquement pratiquée à la naissance (56).

2) Vitamines hydrosolubles

Une vitamine hydrosoluble est une vitamine qui est soluble dans l'eau.

i. La vitamine C ou acide ascorbique

La vitamine C est retrouvée dans tous les végétaux, et plus spécifiquement dans les agrumes. Elle a un rôle de coenzyme anti-oxydante et protège les cellules contre la formation de radicaux libres. De plus, elle participe à la diminution de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'à la synthèse de la noradrénaline (éveil, concentration) (53).

L'apport recommandé par jour pour un adulte, est de 100 mg. Une carence en vitamine C entraîne l'apparition du scorbut avec des gingivites récurrentes, des déchaussements de dents ainsi que des hémorragies.

ii. Les vitamines B

Les apports en vitamine B sont généralement largement couverts par une alimentation normale. Une hypovitaminose relève d'une expérimentation artificielle ou d'un rare cas de malabsorption intestinale (56). Ces vitamines sont représentées par :

- vitamine B₁ ou thiamine : retrouvée dans les céréales et légumineuses principalement. Elle est une des rares vitamines dont les taux observés sont souvent en dessous de ceux recommandés. Ceci s'explique par le fait qu'elle soit très sensible à la chaleur et que l'absorption de poissons crus, thé ou café diminue largement son absorption intestinale. Elle participe aux processus de mémorisation (53).
- vitamine B₂ ou riboflavine : au contraire de la vitamine B₁, la riboflavine est thermostable, elle se retrouve dans une large variété d'aliments. C'est un cofacteur de la chaîne respiratoire et participe donc au métabolisme énergétique qui se déroule dans les mitochondries (56).
- vitamine B₃ ou PP : apportée tant par l'alimentation que synthétisée par le tube digestif, la vitamine B₃ intervient dans la majeure partie des réactions d'oxydoréduction en tant que cofacteur. Elle participe ainsi à la synthèse d'acides aminés essentiels comme le tryptophane (56).
- vitamine B₅ ou acide pantothénique : présente dans tous les aliments d'origine animale ou végétale, cette vitamine est essentielle au coenzyme A, lui-même essentiel au processus de respiration mitochondriale (56).
- vitamine B₆ ou pyridoxine : présente dans la viande, les légumes ainsi que les céréales, la pyridoxine joue un rôle dans le métabolisme des acides aminés (56). On lui attribue également des propriétés préventives dans les maladies cardiovasculaires (53).
- vitamine B₈ ou biotine : présente dans le foie, les rognons et le jaune d'œuf et synthétisée par la flore intestinale. Elle intervient dans la dégradation des lipides, protéines et glucides (53).
- vitamine B₉ ou acide folique : retrouvée dans les végétaux, elle participe à la croissance cellulaire lors de l'hématopoïèse (53). Puisque ce phénomène est augmenté lors de la grossesse, une supplémentation peut alors être mise en place afin de répondre aux besoins de la mère et du fœtus (56).
- vitamine B₁₂ ou cobalamine : présente dans la viande, les poissons gras ou le foie, elle intervient également dans l'hématopoïèse et protège contre les maladies cardiovasculaires (56).

3) Eau, minéraux et oligoéléments

En plus des éléments organiques, notre corps a besoin d'eau et de molécules inorganiques.

i. L'eau

L'eau est absolument nécessaire à notre organisme, sans elle, on observe un décès en 48h à 72h. Chez une personne de 70kg, l'eau représente 60% de la masse corporelle totale. Ses apports ont 3 origines : les boissons, les aliments et celle issue du métabolisme des lipides, protéines et glucides.

L'apport quotidien conseillé pour une température extérieure modérée de 20°C, est de 2 litres (56).

ii. Macroéléments

Certains macroéléments comme le calcium (Ca), le sodium (Na), le potassium (K) sont entre autres, présents dans notre corps. Le sodium et le potassium participent à la conduction électrique neuronale, et le calcium, en plus d'être l'élément principal de la structure osseuse, permet aux fibres musculaires de se contracter.

Leurs apports conseillés chez l'adulte sont respectivement de 1g par 24h pour le sodium, 900mg pour le calcium et il n'existe pas de carence d'apport pour le potassium (56).

iii. Micro-éléments

Les micro-éléments ou éléments-trace, sont nombreux, et certains sont essentiels car leurs carences peuvent provoquer des troubles dans notre organisme. On pourra citer le fer (Fe), l'iode (I), le sélénium (Se), le cuivre (Cu), et le zinc (Zn).

Le fer est un des éléments le plus connu du fait de ses carences fréquentes chez les femmes. Cet atome sert à fixer l'hémoglobine et donc participe à l'oxygénation des tissus. Les apports conseillés sont différents entre hommes et femmes, ils sont respectivement de 9mg par jour pour l'homme et de 16mg pour la femme, ceci étant dû aux pertes menstruelles (56).

B. La cachexie cancéreuse

La cachexie, ou dénutrition, chez un malade est généralement considérée comme un signe de mauvais pronostic, en effet, elle marque, l'aggravation de la maladie, ainsi que la défaillance physique du patient. Cet état se définit par un apport alimentaire involontairement insuffisant par rapport aux besoins énergétiques du corps (58).

i. Définition

La cachexie est la résultante de modifications métaboliques importantes engendrées par la présence d'un tissu tumoral dans un organisme. Elle se traduit par une perte de la masse musculaire et de graisse corporelle, compensée par une augmentation du volume de liquide extracellulaire pour préserver les organes viscéraux

En étudiant les habitudes alimentaires des patients, on s'aperçoit que certains patients présentent déjà des signes de cachexie avant le début de leur traitement, au diagnostic de leur cancer. Voici un tableau qui nous montre la répartition de l'expression de ces symptômes chez le sujet atteint (59).

Symptômes au diagnostic de la tumeur	Pourcentage des patients atteints (%) par ordre décroissant
Perte de poids	50
Satiété rapide	40-60
Trouble du goût	46
Anorexie	40
Nausées	39
Vomissements	27

Tableau 1 : Répartition des symptômes gastro-digestifs au moment du diagnostic du patient cancéreux.

Puis, pendant leur maladie, plus de 80% des patients cancéreux sont sujets à l'anorexie ainsi qu'aux troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements...), et au cours de leur hospitalisation, 45% d'entre eux perdent plus de 10% de leur poids initial. La cachexie devient donc rapidement un des points les plus sérieux à traiter pour maintenir une qualité de vie la moins pénible possible pour les patients (59).

ii. Etiologies

La cachexie cancéreuse a trois étiologies possibles : le malade, la maladie et les traitements anticancéreux.

a. Le malade

L'état nutritionnel initial d'un patient est essentiel pour augmenter ses chances face à la maladie en général, le cancer inclus, comme nous le verrons dans le chapitre suivant. Il est donc important de déceler des troubles alimentaires ou encore une anorexie déjà présents chez un patient avant le début du traitement anticancéreux.

De plus, des problèmes psychologiques engendrés par la maladie (dépression, modifications des goûts et de l'odorat...) pourront venir aggraver les autres symptômes lorsque le traitement aura débuté (60).

b. La maladie

Lors des pathologies cancéreuses, plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une dénutrition.

Une cause physique, par obstruction tumorale, notamment dans les organes impliqués dans la digestion peut engendrer une diminution de la prise alimentaire. D'autre part, celle-ci peut également être provoquée par la douleur, qu'elle soit due à la tumeur ou secondaire aux divers traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...), ainsi que d'importantes modifications du métabolisme, tels que (59) (60):

- Le renouvellement protéique : la synthèse des protéines musculaires est diminuée alors que la synthèse des protéines hépatiques inflammatoires (TNF α , IL-6 IL-1...) est augmentée.

- La lipolyse : celle ci est augmentée ce qui entraîne une hausse du taux d'acides gras libres dans l'organisme, dont certains sont à l'origine de molécules pro-inflammatoires (exemple : acide arachidonique).
- Le métabolisme glucidique : la glycolyse (voie anaérobie), est augmentée, ce qui produit des quantités importantes de lactates. Ces métabolites demandent une plus grande dépense énergétique pour être dégradés que ceux de la voie aérobie (néoglucogénèse) préférée par l'organisme.
- Production de médiateurs tumoraux au niveau hypothalamique (interleukines, oestrogènes...)

c. Les traitements

Les traitements anticancéreux sont connus pour être très émétisants, spécialement la classe des molécules dites cytostatiques, même si ces mêmes symptômes apparaissent lors de l'administration des thérapies ciblées, des traitements hormonaux ainsi que de la radiothérapie.

1) Définition, mécanisme d'action et classification

Aujourd'hui, la chimiothérapie et la radiothérapie sont les armes thérapeutiques principales dans le traitement de la majeure partie des cancers. Les molécules et les radiations que l'on utilise, visent à tuer les cellules tumorales (18). Malheureusement, le spectre d'action de ces thérapies s'étend aussi aux cellules saines, et plus particulièrement aux cellules à renouvellement rapide, comme celles du tube digestif. Ceci donne lieu à la triade symptomatique d'effets secondaires : Anorexie, Nausées et Vomissements.

En temps normal, ces réflexes sont déclenchés par la stimulation de fibres nerveuses afférentes corticales et viscérales ainsi que des noyaux vestibulaires, qui activent à leur tour les chémorécepteurs d'une zone du cerveau appelée la « zone gâchette » ou « trigger zone ». Les molécules anticancéreuses activent directement ou indirectement ces voies, en fonction de leur mode d'action dans notre organisme, ce qui donne lieu involontairement au réflexe vomitif.

Ces symptômes peuvent être classés de deux façons. Selon leur temps d'apparition après l'administration de la chimiothérapie :

- Aigüe : survient immédiatement ou dans les 24h suivant la chimiothérapie.
- Retardée : survient plus de 24h après la chimiothérapie.
- Anticipée : survient avant la chimiothérapie, provoquée par le souvenir d'une cure précédente.

Il existe une autre classification basée sur le degré de gravité de ces symptômes. On distingue quatre grades, le 1^{er} étant le moins grave et le 4^{ème} le plus alarmant (59).

2) Effets secondaires particuliers

En plus des effets secondaires dits « généraux » que l'on vient de décrire, certaines classes de molécules de chimiothérapie montrent une toxicité particulière au niveau gastro-intestinal. L'accumulation de ces effets secondaires tend à aggraver la qualité de vie du patient en augmentant leur risque d'être dénutri, et en diminuant leur pronostic de guérison face à la pathologie cancéreuse.

En nous penchant sur leurs mécanismes d'actions, nous allons essayer de déterminer les causes de cette toxicité supplémentaire (13).

i. Inhibiteurs de la topoisomérase I

Dans le groupe des agents intercalants, les inhibiteurs de la topoisomérase I sont connus pour avoir des effets secondaires digestifs particulièrement importants qui peuvent être fatals pour le patient. On retrouve deux molécules dans cette classe, l'irinotécan (CAMPTOSAR®) et le topotécan (HYCAMPTIN®) (13).

Leur mécanisme d'action consiste à inhiber l'enzyme responsable de la décondensation de l'ADN, la topoisomérase I, lorsque celui-ci va être répliqué. Pour parvenir au déroulement des brins, l'enzyme doit effectuer des coupures dans la chaîne qui, normalement, sont transitoires. Les molécules inhibitrices rendent ces coupures stables et permanentes, ce qui entraîne la mort de la cellule, incapable de répliquer son ADN (4).

L'irinotécan, principalement utilisé dans le traitement des cancers colorectaux avancés et/ou métastatiques, induit une diarrhée tardive dans 87% des cas et souvent sévères, 30% des cas. Associés à la neutropénie qui survient aussi très fréquemment, ces troubles peuvent être létaux s'ils ne sont pas anticipés et surveillés.

Le topotécan est utilisé dans le traitement des carcinomes métastatiques ovariens ou du col de l'utérus lorsque les autres thérapeutiques ont échoué. De même que pour l'irinotécan, il induit de sévères troubles digestifs de grade 3 à 4, avec des nausées, vomissements ainsi que des diarrhées, des stomatites et des douleurs abdominales (61).

ii. Biothérapie

Parallèlement aux cytostatiques classiques, il existe des agents qui ont une origine biologique et qui offrent une alternative thérapeutique appelée la biothérapie. Les molécules de cette classe visent à modifier la prolifération des cellulaires, inhiber leurs différenciations ou encore stimuler les défenses immunitaires du patient (4). Bien que leurs cibles d'action ne soient pas exactement les mêmes que celles des agents intercalants, ces agents possèdent eux aussi des effets indésirables, deux d'entre elles, la dexaméthasone (DECADRON®) et le tamoxifène (NOLVADEX®), ont notamment des effets secondaires gastro-intestinaux (13).

- La dexaméthasone

Cette molécule est un corticoïde de synthèse principalement utilisé dans le traitement de tumeurs dites « liquides » telles que les Leucémies Lymphoblastiques Aigües (LLA) ou encore les lymphomes hodgkiniens. Son action principale est d'être anti-inflammatoire mais la dexaméthasone possède aussi un large éventail d'effets secondaires. Dans ceux qui nous intéressent, il y a la diminution de sécrétion de mucus gastro-protecteur et donc survenue d'ulcère gastroduodéal. De plus on observe également des perforations ainsi que des hémorragies digestives.

- Le Tamoxifène (NOLVADEX®)

Cette molécule agit comme un anti-œstrogène en inhibant compétitivement la liaison de l'estradiol à ses récepteurs. Cela permet de contrer l'effet hormonal de certains cancers qui en dépendent, comme le cancer du sein. Dans le cas de cette molécule, les effets secondaires sont assez rares et ne sont observés que lors de l'administration de fortes doses, parmi eux, on note de fortes nausées ainsi que des vomissements (61).

iii. Les traitements ciblés

Avec la caractérisation de nouveaux mécanismes de transformation des tissus sains en tissus malades et de la propagation des cellules cancéreuses, de nouvelles cibles thérapeutiques ont émergé. Une nouvelle génération de molécules thérapeutiques est née et donne naissance au concept de « drogues intelligentes ».

Même si la spécificité des mécanismes d'action de ces agents permet une meilleure préservation des tissus sains et donc une diminution des effets indésirables, il existe toujours des effets secondaires liés à l'injection de ces molécules (4). Deux classes nous intéressent principalement dans le cadre des effets indésirables responsables d'une dénutrition chez les patients, les agents spécifiques d'une molécule (TNF- α ...) et les anticorps monoclonaux (13).

- Les agents spécifiques d'une molécule

Dans cette classe, plusieurs agents sont en cause.

Le lénalidomide (REVLIMID®), d'une part, est un immunomodulateur dérivant du thalidomide. Il est, entre autres, à l'origine de la synthèse d'un anti-TNF- α , ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoires et donc potentiellement anti-tumorales. D'autre part, comme la molécule dont il est issu, la tératogénicité est l'effet indésirable majeur de cette molécule, le lénalidomide provoque également des diarrhées importantes ainsi qu'une grande fatigue (61).

La seconde molécule est le lapatinib (LAPATINIB®) qui inhibe les domaines intracellulaires de la tyrosine kinase de deux récepteurs. D'un côté l'EGFR (Endothélial Growth Factors Receptor), qui provoque l'arrêt dans la voie de signalisation de synthèse des vaisseaux sanguins destinés à « nourrir » les cellules cancéreuses et contribue donc à la mort de la tumeur. D'un autre côté le lapatinib qui agit aussi au niveau des récepteurs d'HER inhibe la croissance tumorale. Malheureusement, même si cette molécule a de très bons résultats anticancéreux, elle est pratiquement toujours utilisée en association avec d'autres molécules à causes de ses effets indésirables très fréquents (supérieurs à 10% des patients traités), comme l'anorexie et les troubles digestifs (61).

Le sorafénib (NEXAVAR®) fait partie de la même classe que le lapatinib, les inhibiteurs de tyrosine kinases mais provoque plus d'effets indésirables. Les plus fréquents sont les diarrhées (40% des cas), les nausées et les vomissements (16% des cas). On observe également de façon moins fréquente des stomatites, des dyspepsies ainsi que des dysphagies (61).

Enfin, l'erlotinib (TARCEVA®), également inhibiteur de tyrosines kinases de l'EGFR, provoque chez plus d'un patient sur deux des diarrhées et une anorexie ainsi que des vomissements chez plus d'un patient sur cinq (61).

- Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux, issus de la thérapie génique, agissent spécifiquement au niveau du site antigénique de la cellule cible. La reconnaissance d'antigènes portés à la surface des cellules cancéreuses permet de limiter les effets secondaires sur les tissus sains. De plus on peut coupler ces anticorps avec des agents cytotoxiques afin d'améliorer leur ciblage. Toutefois, il existe encore un risque de reconnaissance croisée avec des antigènes de cellules saines ce qui explique l'apparition de quelques effets secondaires, de même que de possibles réactions d'hypersensibilités, variables selon les individus (4).

Le cétuximab (ERBITUX®), est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 dirigé contre l'EGFR. Les cellules qui expriment ce facteur sont ciblées et l'action du cétuximab conduit à l'apoptose tumorale. Les réactions d'hypersensibilité au cétuximab se manifestent rarement mais peuvent être très graves, on observe alors l'apparition d'une fièvre, de nausées et/ou vomissements, d'éruptions cutanées et de possibles dyspnées dans les cas sévères (61).

iv. Molécules atténuant les effets secondaires de la chimiothérapie

Pour certaines chimiothérapies et radiothérapies jugées trop toxiques pour le corps, l'équipe médicale utilise des molécules protectrices qui rendent le traitement tolérable pour l'organisme mais qui, d'un autre côté, provoquent à leur tour des effets secondaires.

La molécule qui nous intéresse dans ce chapitre est l'amifostine (ETHYOL®) (13). Ce triphosphate organique protège de façon sélective les tissus sains par rapport aux tissus tumoraux. On l'emploie lors de l'utilisation de radiations ionisantes, ou d'agents cytotoxiques qui visent l'ADN comme le cyclophosphamide (ENDOXAN®), les dérivés du platine (cisplatine CISPLATYL® et oxaliplatine ELOXATINE®) ou d'autres agents alkylants.

Des nausées et vomissements sont très fréquemment observés lors de l'administration de l'amifostine, à tel point qu'un antiémétisant est systématiquement associé (61).

iii. Conséquences

Les patients cancéreux ne ressentant pas toujours la faim, ils ne peuvent donc pas ajuster leur alimentation à leurs besoins énergétiques. La diminution des apports énergétiques

a de graves conséquences sur un organisme, d'autant plus lorsque celui-ci est le siège d'une maladie aussi éprouvante que le cancer. La perte de poids engendrée aurait une incidence de 30 à 90% sur le pronostic de guérison, en fonction de la taille, de la localisation, le stade la tumeur ainsi que des traitements administrés. Au final, la malnutrition est une cause majeure de décès, en étant responsable de 10 à 20% d'entre eux.

Les fonctions immunologiques sont atteintes, avec une baisse de production et de fonction des lymphocytes (immunité acquise) mais aussi des NK et des macrophages (immunité innée). Comme nous l'avons vu lors du premier chapitre, une diminution des protections immunitaires peut être préjudiciable lorsqu'un organisme est le siège d'une expansion cancéreuse.

Par la diminution du métabolisme hépatique, la toxicité des traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, est augmentée. Ces phénomènes entraînent rapidement une dégradation de la qualité de vie du patient et une forte augmentation du risque de mortalité (59).

Enfin, l'asthénie qui résulte du déficit de l'apport alimentaire, est un frein vis-à-vis de la stratégie thérapeutique employée ainsi qu'à la qualité de vie du patient. Lorsque la fatigue est trop importante, les doses de chimiothérapie ou de radiothérapie et donc leur efficacité sont alors diminuées, ce qui d'autre part rallonge le séjour du patient à l'hôpital. Ceci engendre également une augmentation du coût financier de l'hospitalisation du malade (58).

c. Prise en charge de la cachexie cancéreuse

Après avoir étudié les conséquences, parfois graves de la cachexie cancéreuse, une prise en charge rapide et efficace est nécessaire. Pour cela, connaître le patient ainsi que ses habitudes alimentaires est primordiale, si possible avant le début du traitement, afin de prévenir tout trouble alimentaire.

i. Patients à risque

Certains patients sont plus à risque de souffrir de dénutrition pendant leur traitement, que d'autres. Cela se détermine par plusieurs facteurs que nous allons décrire (60) :

- Les patients souffrant déjà de désordres alimentaires avant le diagnostic du cancer (anorexie, boulimie...).
- Les patients à l'état général déjà dégradé par l'âge ou d'autres maladies antérieures.
- Les patients atteints d'une tumeur située sur un organe appartenant au système digestif (estomac, intestin, foie, pharynx...).
- Les patients traités par certains traitements de chimiothérapie comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, ayant subi de lourdes chirurgies ou encore dont le tube digestif fait partie du champ de radiation.

ii. Diagnostic

Pour établir un état de dénutrition, plusieurs outils sont utilisés.

Dans un premier temps, le médecin pratique l'examen clinique du patient ce qui lui donne de précieux repères. L'IMC qui corrobore le poids d'un patient par rapport à sa taille est un bon indicateur de dénutrition. Lorsqu'il est en deçà de 80% de ce qu'il devrait être, le patient est considéré comme dénutri. Une perte de poids importante en un temps réduit, par exemple une perte de 2% du poids habituel en une semaine, est un signe de cachexie sévère. Enfin, des interrogatoires sur d'éventuels changements alimentaires (préférences, quantités, rythme des repas...) ainsi qu'un examen physique général (amincissement cutané, état capillaire, pâleur, œdème...) sont aussi employés.

Dans un second temps, le praticien pourra demander des examens biologiques complémentaires. L'albuminémie en baisse est un indicateur de carences nutritionnelles. En dessous de 30 à 35 g/L, le risque de complications potentiellement mortelles est augmenté. La valeur de la pré-albumine, rapidement métabolisée, inférieure à 100mg/L est un autre marqueur de dénutrition.

Il existe également des scores regroupant plusieurs marqueurs nutritionnels et inflammatoires, qui sont utilisés dans certains cas particuliers tels que la personne âgée.

De plus, des explorations fonctionnelles sont également utilisées comme la dynamométrie, la mesure de la fonction musculaire, le taux d'eau totale, intra et extracellulaire, les masses grasses et maigres ainsi que la calorimétrie pour apprécier les dépenses énergétiques du patient (60).

Enfin, une nutrition orale ou entérale sera mise en place lorsque les outils diagnostic auront décelés un ou plusieurs de ces critères (59) :

- Une perte de poids supérieure à 5%.
- Un apport alimentaire inférieur à 500kcal par jour pendant plus de 5 jours.
- Un apport alimentaire inférieur à 60% des besoins nutritionnels calculés pendant une durée supérieure à 10 jours.

iii. Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle d'un patient cancéreux a 4 objectifs principaux (59) :

- Maintien/amélioration de l'état nutritionnel initial.
- Maintien/amélioration de la qualité de vie subjective.
- Augmentation de l'efficacité du traitement et diminution de ses effets secondaires indésirables.
- Amélioration du pronostic, et prévention d'une interruption ou d'un retard dans le traitement.

Cette stratégie repose sur des mesures tant préventives que curatives, en usant de moyens médicamenteux et d'autres purement pratiques.

a. Traitement médicamenteux préventif

Lors d'un traitement anticancéreux, l'effet indésirable le plus connu du grand public et le plus prévisible est l'apparition de nausées et de vomissements. Même s'ils sont aussi le

symptôme pour lequel il existe de nombreuses stratégies, ils peuvent s'avérer très difficiles à supporter pour le patient, tant sur le plan physique que psychologique. Selon qu'ils soient aigus ou retardés, la stratégie thérapeutique n'est pas la même pour les différentes classes de médicaments utilisées.

Risque d'apparition des N/V	Vomissements aigus	Vomissements retardés
Fort (>90%)	Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ + dexaméthasone + antagoniste NK1 de la substance P à fortes doses + si nécessaire dérivés du benzamide	Dexaméthasone + antagoniste NK1 de la substance P à fortes doses à fortes doses pendant 2 jours
Modéré (30-60%)	Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ + dexaméthasone + si nécessaire dérivés du benzamide et/ou antagoniste NK1 de la substance P	Dexaméthasone 1 à 2/j selon les besoins du patient
Faible (10-30%)	Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ ou dexaméthasone + si nécessaire dérivés du benzamide et/ou antagoniste NK1 de la substance P	Dexaméthasone 1 à 2/j selon les besoins du patient

Tableau 2 : Récapitulatif des stratégies antiémétiques utilisées (59).

- Antagoniste des récepteurs 5-HT₃ : (ou classe des Sétrons)

Ces molécules sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, dont l'effet est exacerbé avec l'administration concomitante de la dexaméthasone. Elles possèdent peu d'effets indésirables et qui régressent rapidement après l'administration (61).

- Dexaméthasone :

Cette molécule appartient à la classe des corticoïdes, est injectable, et possède une certaine rapidité d'action (61).

- Dérivés du benzamide : Métopropramide (PRIMPERAN®)

Alternative aux antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine ou encore traitement de 2^{ème} ligne, le métopropramide est un antagoniste aux récepteurs de la dopamine. Elle possède également des effets neuroleptiques ce qui la contre-indique dans certains cas thérapeutiques, et qui impose d'ajouter un antihistaminique au traitement prophylactique (61).

- Antagoniste NK1 de la substance P : Aprepitant (EMEND®)

Cette classe de molécules agit en tant qu'antagoniste aux récepteurs neurokinine-1 (NK1) de la substance P, qui est un neuromédiateur impliqué dans le vomissement. Utilisées la plupart du temps en association avec les sétrons pour maximiser leurs effets respectifs, ces molécules induisent, par ailleurs, de nombreuses interactions car elles interagissent avec les cytochromes P450, responsables de multiples métabolismes (61).

- Benzodiazépines : lorazepam(TEMESTA®), alprazolam (XANAX®)

Les benzodiazépines sont des agonistes des récepteurs au GABA et potentialisent l'action de ce neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central (61). On les utilise par anticipation, pour traiter l'anxiété qui accompagne souvent les traitements antiémétiques (62).

b. Traitement non médicamenteux

Aux traitements préventifs médicamenteux des nausées et des vomissements peuvent s'ajouter des conseils nutritionnels pour les patients cancéreux, souvent sujets à des nombreux autres effets indésirables de leurs traitements ou des symptômes de leur maladie. Ces désagréments alimentaires nécessitent la mise en place de dispositions particulières afin

d'aider le patient à se nourrir correctement sans risquer de se dénutrir. Le tableau suivant regroupe ces conseils en fonction des symptômes observés (60) (59).

<p>Anorexie Dysgeusie Hypoguesie</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Fractionner les prises alimentaires en petites portions toutes les 2-3 heures. · Un verre de vin ou de bière 1h avant le repas stimule l'appétit. · Eviter les odeurs alimentaires, préférer les assaisonnements individuels. · Utiliser si nécessaire des compléments alimentaires hypercaloriques.
<p>Nausées Vomissements</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Fractionner les portions alimentaires. · Manger lentement. · Bien ventiler la pièce. · Eviter les aliments trop gras ou sucrés. · Préférer les boissons fraîches et les biscuits secs.
<p>Dysphagie Mucite</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Préférer les aliments gélatineux ou en purée, éventuellement les aliments pour bébé. · Eviter les aliments épicés, salés ou acides ainsi que les boissons gazeuses et le lait. · Maintenir une bonne hydratation. · Stimuler la salivation avec des gommes ou des bonbons sans sucre. · Prévenir l'apparition de caries dues à l'acidité ou au sucre en ayant une bonne hygiène dentaire.
<p>Flatulence Diarrhée</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Si diarrhée sévère, préférer les aliments sans lactose, matière grasse, ou fibres. · Sont recommandés : le gruau, le riz, la banane, les préparations à base de farine blanche... · Sont à éviter : café, légumes crus, lait, fritures...
<p>Constipation</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Maintenir une activité physique et une bonne hydratation. · Préférer les aliments riches en fibres.
<p>Satiété précoce</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Eviter de boire pendant le repas, les aliments gras et les crudités.
<p>Sécheresse buccale</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Boire, fréquemment et en petites quantités. · Sucrer des glaçons. · Utiliser un brumisateur pour la bouche et un baume pour les lèvres.

Tableau 3 : Conseils associés aux troubles gastro-digestifs.

Dans les cas plus graves de cachexie, la nutrition orale sera abandonnée au profit de la nutrition entérale (par sonde gastrique) voire parentérale (par voie intraveineuse). La voie entérale est à préférer à la parentérale car elle maintient les fonctions intestinales ainsi que la stimulation hormonale inhérente au processus de digestion, elle est moins coûteuse et entraîne peu de complications infectieuses (59).

III. Les Alicaments

Depuis plusieurs décennies, et malgré des progrès considérables faits en matière de thérapeutiques cancéreuses, notamment la découverte des thérapeutiques ciblés ou encore de différents mécanismes de la cancérogénèse, certains cas de cancers restent incurables ou résistants aux divers traitements. De plus, ces derniers sont source d'effets indésirables lourds tant physiquement que psychologiquement pour les patients.

Face à ces limites de la médecine moderne, certains médecins, comme le Docteur Richard Béliveau ou le Docteur David Servan-Shreiber (pour n'en citer que deux français), se sont tournés vers notre alimentation. En effet, même si le cancer est une maladie qui touche toutes les populations, certaines « ont l'air protégées » avec des taux d'incidence très bas ou alors présentent des tumeurs bien moins agressives lors de leur développement. Lorsque l'on observe la répartition mondiale des cancers les plus courants en Occident, le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme par exemple, les différences de localisations géographiques sont flagrantes.

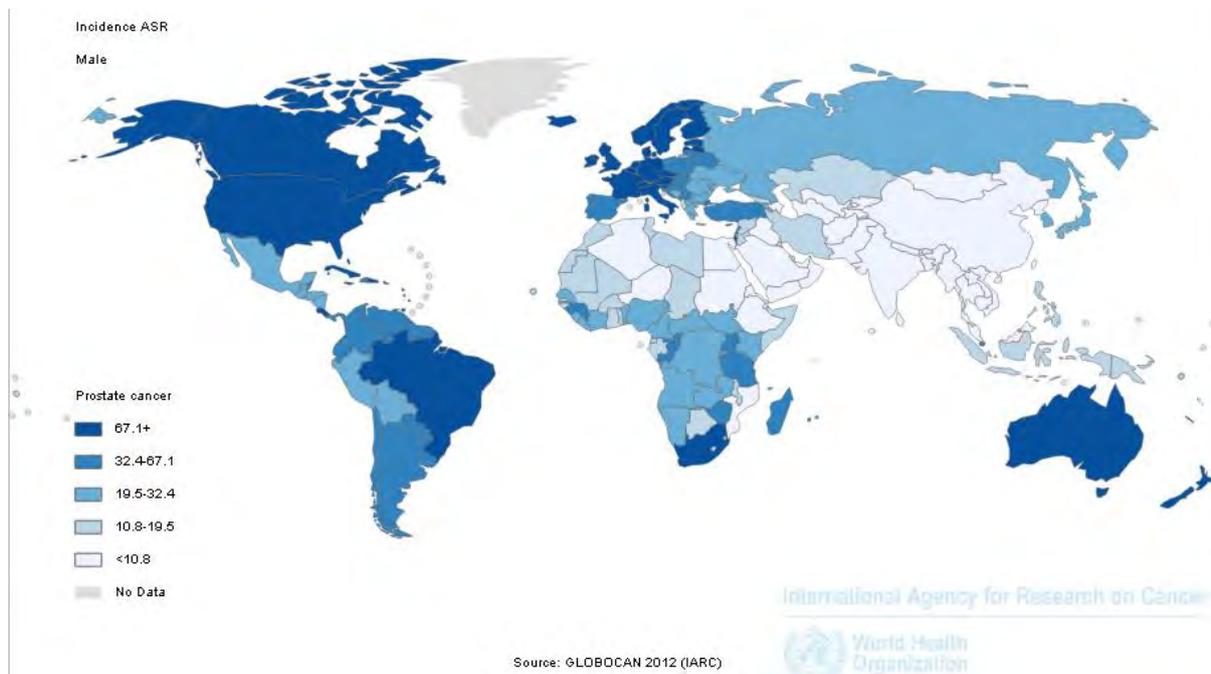


Figure 11 : Incidence mondiale du cancer de la prostate (63).

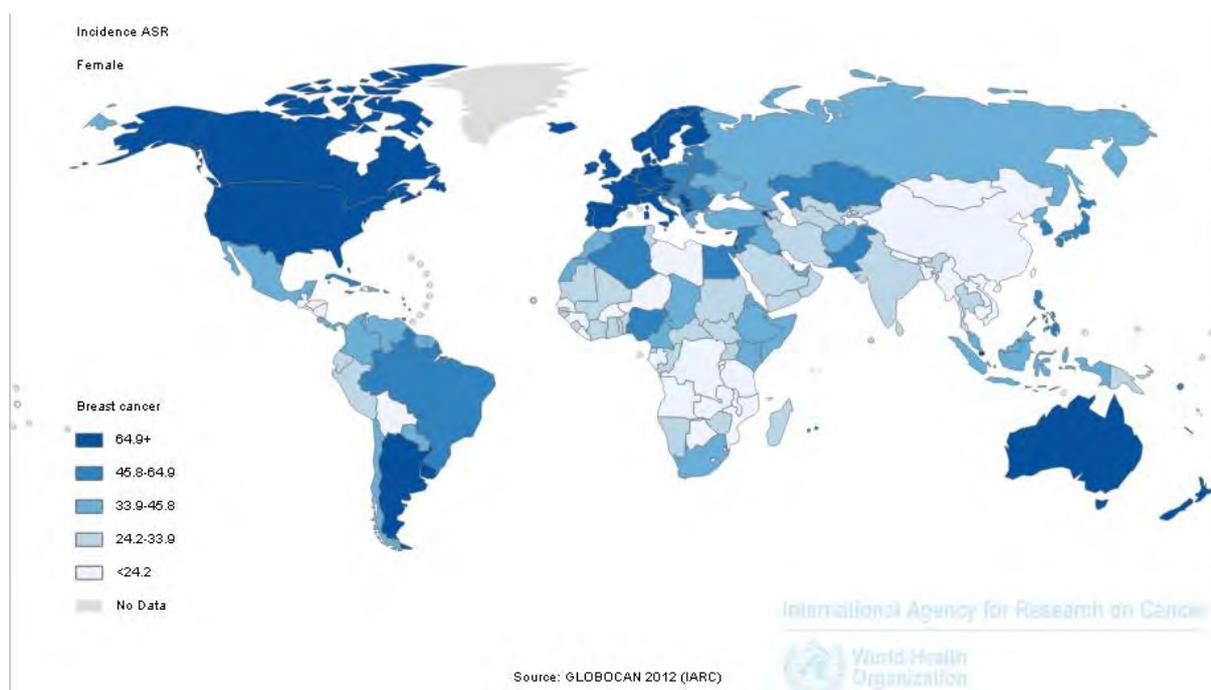


Figure 12 : Incidence mondiale du cancer du sein (63).

Aux vues de ces cartes, on peut alors se demander comment, par exemple, les populations asiatiques arrivent-elles à avoir ces faibles taux d'incidences ?

Pour essayer de comprendre, des chercheurs de l’OMS ont comparé le nombre de cancers du sein chez des femmes issues de populations locales chinoises de Shanghai, ainsi que ces mêmes taux chez des populations chinoises émigrées à San Francisco aux Etats-Unis ayant adopté le régime alimentaire et les habitudes de vie occidentales.

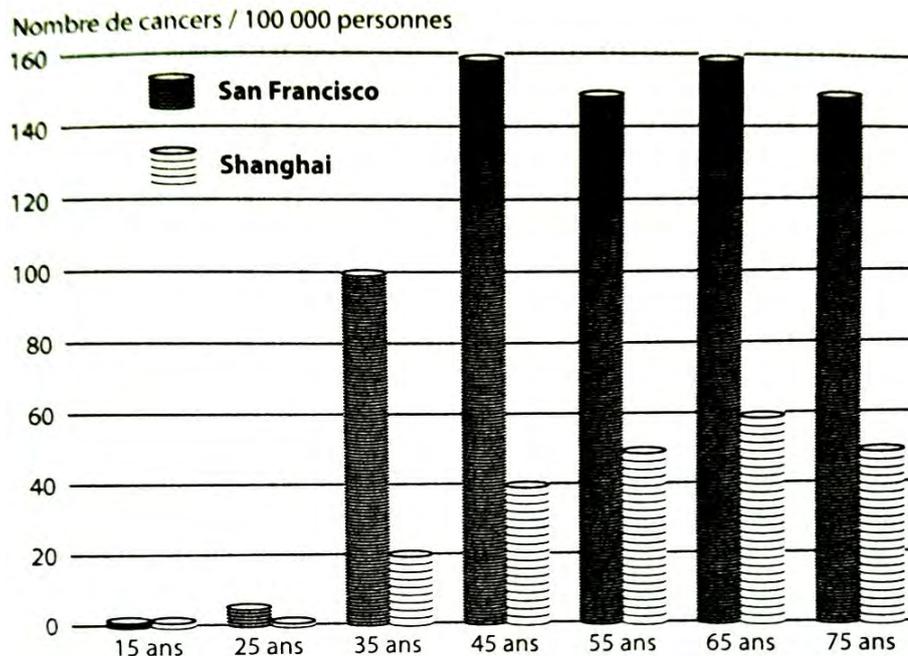


Figure 13 : Comparaison de deux populations chinoises, une de Shanghai et la seconde de San Francisco (64).

Des différences similaires ont également été observées dans différentes situations, comme chez les Inuits dont l’alimentation a tendance à se rapprocher de plus en plus de l’alimentation américaine, au détriment du régime alimentaire ancestral basé sur la pêche et donc sur la consommation importante de poissons gras. Les jeunes générations voient augmenter l’incidence des maladies cardio-vasculaires alors que ces peuples étaient jusqu’à présent épargnés. De même, chez les Noirs américains, le taux de cancer de la prostate est beaucoup plus élevé que chez des Noirs africains du Nigéria (65) .

Le résultat est donc sans appel, les gènes ne sont pas la cause mais le mode de vie oui. Après cela, il semble logique de s’intéresser aux différentes alimentations de ces populations.

En effet, au fil d’études scientifiques réalisées, les chercheurs ont ainsi confirmé les connaissances empiriques que ces différents peuples avaient, certaines classes d’aliments ont des propriétés médicinales et entre autres, anticancéreuses tant préventives que curatives. Ces « alicaments », mélange entre aliments et médicaments sont pour la plupart consommés

depuis des millénaires sans montrer de toxicité pour le corps humain et sont correctement métabolisés par notre organisme. Dans cette partie nous avons essayé de faire une liste de ces produits de consommation, de leur action sur notre organisme ainsi que la concentration nécessaire pour les obtenir.

A. Fruits et légumes

Les fruits et légumes sont, comme nous l'avons vu précédemment, les premiers aliments consommés par nos ancêtres. Face au faible rendement de la chasse et issus de la cueillette, ils constituaient alors la majeure partie des apports alimentaires. Pour savoir si un fruit ou un légume était consommable, il faisait l'objet d'une sélection. Dans un premier temps on regardait s'il était consommé par les animaux, puis on le testait. Si une toxicité directe était observée, l'aliment était rejeté. Ensuite venait le bénéfice à court terme, le gazon, par exemple, n'est pas toxique mais il n'a pas non plus un grand intérêt nutritif. Enfin, une fois le fruit ou le légume incorporé dans l'alimentation de façon courante, le bénéfice à long terme était observé car l'Homme se nourrit par faim mais aussi pour vivre et vivre le plus longtemps possible.

Cette sélection s'est perpétuée inconsciemment pendant des millénaires, nous offrant aujourd'hui l'immense palette de fruits et légumes que nous connaissons et savons « sans danger » voire bénéfiques pour notre organisme. La science moderne nous a permis de savoir qu'en plus de contenir des macroéléments (glucides, lipides, protéines) et des micronutriments (minéraux, vitamines...) nécessaires à notre alimentation, les végétaux comportent d'autres molécules non nutritives, les composés phytochimiques. Ces agents confèrent aux plantes leurs couleurs ainsi que leurs propriétés organoleptiques. Appartenant à plusieurs groupes chimiques différents et présents en abondance, ces molécules seraient à l'origine des « défenses immunitaires » des végétaux, en ayant des actions antifongiques, antibactériennes et insecticides. Quand nous les ingérons, ces composés ont également des effets bénéfiques sur notre santé, surtout dans le cas de maladies chroniques comme le cancer (65).

Dans ce chapitre, nous avons rassemblé les principaux fruits et légumes contenant une classe de composés phytochimiques ayant démontré une certaine action anticancéreuse.

i. Crucifères

Les Crucifères sont une sous-famille du genre *Brassica*, et représentent la famille des choux : chou de Bruxelles, le chou-fleur, le chou chinois, le brocoli... (65).

a. Présentation

Les Crucifères sont d'origine méditerranéenne et tous issus de l'espèce *Brassica oleracea*, soit les choux pommés.

C'est pendant l'Antiquité, il y a 4 000 ans, que les peuples ont cherché à domestiquer *Brassica oleracea*, afin de diversifier certaines de ses caractéristiques comme la couleur, la taille des branches...et plaire aux goûts culinaires de l'époque. La plupart de nos choux actuels étaient déjà connus aux temps des Romains. Cultivés depuis plus de 6 000 ans, les choux font partie des premiers légumes de nos civilisations, de nos jours pourtant, ils ne sont pas parmi les plus appréciés... (65).

b. Les glucosinolates

Les Crucifères sont une des familles qui contiennent le plus de composés phytochimiques anticancéreux différents. Outre de nombreux polyphénols ayant une action anti-oxydante, ce qui nous intéresse ici est la présence d'une quantité importante de glucosinolates.

Légumes crucifères	Glucosinolates (mg/100 g)
Choux de Bruxelles	237
Collards (choux cavaliers)	201
Kale	101
Cresson de fontaine	95
Navet	93
Chou pommé (blanc ou rouge)	65
Brocoli	62
Chou-fleur	43
Chou chinois (Pak-choi)	54
Chou chinois (Pe-tsai)	21

Figure 14 : Comparatif des teneur en glucosinolates des légumes Crucifères (65).

Lors de l'ingestion des choux, les glucosinolates se retrouvent en présence d'une enzyme, la myrosinase jusque là compartimentée dans un espace cellulaire différent. Cette protéine les transforme alors en isothiocyanates dont le sulforaphane, un plus puissant inducteur enzymatique (66).

Une étude menée en 1996 (67), rassemble des données épidémiologiques montrant une relation entre la consommation de Crucifères et la diminution du risque cancéreux. On y démontre des résultats particulièrement positifs dans le cas de cancers digestifs et pulmonaires mais aussi de façon moins spectaculaire dans le cas de cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein.

c. Effets anticancéreux

Intrigués par les résultats obtenus par les études épidémiologiques, les effets moléculaires des isothiocyanates, et du sulforaphane plus particulièrement, ont été étudiés. Ils s'avèrent que ces molécules sont des inducteurs de la phase 2 enzymatique.

Lors de leur entrée dans notre organisme, les agents carcinogènes (chimiques, radicaux libres...) subissent des réactions d'oxydation ou de réduction afin de les rendre plus hydrophiles et donc actifs dans notre organisme. Les pro-carcinogènes inoffensifs deviennent toxiques et peuvent alors endommager notre ADN : c'est la phase 1 enzymatique. La phase 2

consiste à une conjugaison de ces métabolites, ce qui les rend plus polaires, prêts à être excrétés hors de notre corps, c'est la détoxification. L'induction de cette seconde phase permet une chimio-protection vis-à-vis des agents carcinogènes, ce qui protège nos cellules saines d'être transformées en cellules malignes (68).

De plus, le sulforaphane jouerait aussi un rôle immunitaire. Chez des rats nourris trois fois par semaine avec un extrait de sulforaphane (et donc une dose impossible à atteindre par une alimentation normale) leur production des cellules NK augmente de plus de 50%. Enfin, chez les rats malades, cette consommation diminue de moitié leur risque de développer des métastases (69).

d. Conseils de consommation

De façon générale, deux à cinq portions de légumes crucifères dans la semaine, en particulier de chou et de brocoli, suffiraient à observer une diminution du risque de cancer (65).

D'autre part, le sulforaphane est détruit par l'eau, et d'autre part, la myrosinase est sensible à la chaleur, alors pour un effet maximal des glucosinolates, une cuisson courte à la vapeur est conseillée (65) (69), voire de consommer les choux crus, particulièrement les jeunes pousses, très riches en glucosinolates (66).

ii. Alliées

Les Alliées sont la famille de végétaux qui regroupe l'ail, l'oignon, le poireau, l'échalote, la ciboulette...

a. Histoire

Cultivés depuis plus de 5 000 ans, les Alliées figurent parmi les premiers remèdes médicaux, en effet, l'ail est présent dans une ordonnance retrouvée sur une tablette sumérienne qui date de 3 000 avant J.C (69).

Prenant leurs origines en Asie, les Alliées sont introduits en Europe par les Romains, où l'ail et l'oignons continuent d'être appréciés, tant culinairement que pour leurs effets bénéfiques pour la santé. Les Egyptiens en raffolent particulièrement, et leur attribuent déjà des propriétés sur l'endurance et sur la force, et les introduisent dans divers remèdes, contre les maux de tête, l'hypertension...

Il faudra attendre Louis Pasteur en 1858 pour confirmer les puissantes propriétés antibactériennes de l'ail (65). Après cela, pendant la Première Guerre mondiale, il fut largement utilisé dans les pansements pour éviter l'infection des blessures et fut appelé la « pénicilline russe » (69).

b. Etudes épidémiologiques

La principale caractéristique des composés phytochimiques contenus dans les Alliées est qu'ils comprennent un atome de soufre (S), ce qui leur donne, entre autres, leur goût ainsi que leur forte odeur. Comme dans le cas des Crucifères, lorsque l'on écrase de l'ail, l'alliine entre en contact avec alliinase, ce qui la transforme en allicine, une molécule très odorante, également à l'origine d'autres composés, diallyl sulfide (DAS), diallyl disulfide (DADS)... ils sont une vingtaine, responsables des vertus thérapeutiques de ce végétal (65).

D'après une étude (70), les groupements sulfures, alliés aux flavonoïdes (comme le kampferol) augmenteraient la protection contre *Helicobacter pylori* (responsable de la majorité des cas d'ulcères gastroduodénaux) ainsi que la détoxification hépatiques des agents cancérigènes chez l'animal. En effet l'ail, en tant que tel et non sous forme de suppléments qui eux n'ont aucun effet, diminuerait les risques de cancers gastriques.

De plus, une étude menée en Iowa sur plus de 40 000 patientes démontre une forte diminution du risque de cancers rectaux chez les femmes ayant une quantité importante d'ail dans leur alimentation (70).

Enfin, une étude épidémiologique chinoise menée sur 700 hommes dont 1/3 présentaient des antécédents de cancer de la prostate, est arrivée à plusieurs conclusions après comparaison de leurs régimes alimentaires (71) :

- Les hommes qui consomment au moins 10 g/jour d'alliacées ont un risque moindre de développer un cancer de la prostate que ceux qui en consomment moins de 2,2 g/jour.
- L'ail et l'oignon vert sont les légumes les plus protecteurs contre ce risque.

L'effet est plus probant pour les patients qui ont un cancer de la prostate localisé que ceux dont le cancer est avancé.

c. Effets anticancéreux

Les effets anticancéreux de l'ail n'ont été étudiés que sur des modèles animaux sur des tumeurs induites par des cancérigènes connus, mais les résultats obtenus tendent à confirmer les observations faites sur les populations humaines.

Le DAS et le DADS semblent protéger l'ADN contre les actions des nitrosamines, des composés cancérigènes issus des nitrites absorbés par notre flore intestinale, eux-mêmes étant souvent employés comme agents conservateurs ou apparaissant sur les viandes trop grillées. D'autre part, ces deux molécules participent à l'activation des phénomènes de détoxification des cancérigènes, en inhibant leur passage de l'état inactif à l'état actif (65). Pour finir, en plus d'agir sur les agents toxiques, l'ail agirait directement au niveau de la tumeur en induisant l'apoptose de ces cellules, et ce dans les cancers du côlon, du sein, des poumons, de la prostate et dans les leucémies (69).

d. Conseils de consommation

Les molécules des Alliées sont mieux absorbées si elles sont contenues dans un peu d'huile, d'olive idéalement, mais elles sont aussi très instables, leur cuisson doit donc être courte, l'idéal étant de les consommer crus, dans une salade (69).

En effet, on observe une synergie d'action lorsque qu'ils sont accompagnés d'autres légumes ou épices dont notamment le curcuma (69).

iii. Soja

Le soja fait partie de la famille des Légumineuses, tout comme les lentilles, les pois, ou encore les haricots.

a. Présentation

Bien que sa consommation soit très répandue en Asie, notamment en Chine, 40 g/j par personne, et au Japon, 65 g/j par personne, le soja est très peu consommé en Occident, moins d'1g/j par personne en moyenne. Outre sous forme de fève nature ou rôtie, on le trouve aussi sous différentes formes comme le miso, la sauce soja, le tofu ou encore le lait.

Pour sa très grande richesse protéique, les produits issus du soja sont souvent classés dans nos supermarchés dans le rayon « viandes », pourtant, il contient également d'autres molécules dont les phytoestrogènes, très intéressantes pour la santé. D'un autre côté, les protéines de soja, chimiquement synthétisées, sont très utilisées dans l'industrie agro-alimentaire, pour la fabrication de produits variés comme la saucisse, les produits laitiers, les pâtisseries... même si ces aliments ne contiennent aucun intérêt thérapeutique (65).

b. Les phytoestrogènes

Les composés phytochimiques retrouvés en majorité dans le soja sont des phénols appelés isoflavones. On y retrouve principalement de la daidzéine, la glycitéine et enfin celle qui nous intéresse car elle est à l'origine des effets anticancéreux du soja, la génistéine. Ces phénols ont la particularité d'avoir une structure moléculaire très semblable aux hormones sexuelles humaines (17 β -estradiol pour les femmes et la testostérone pour les hommes), d'où leur nom de « phytoestrogènes » (65).

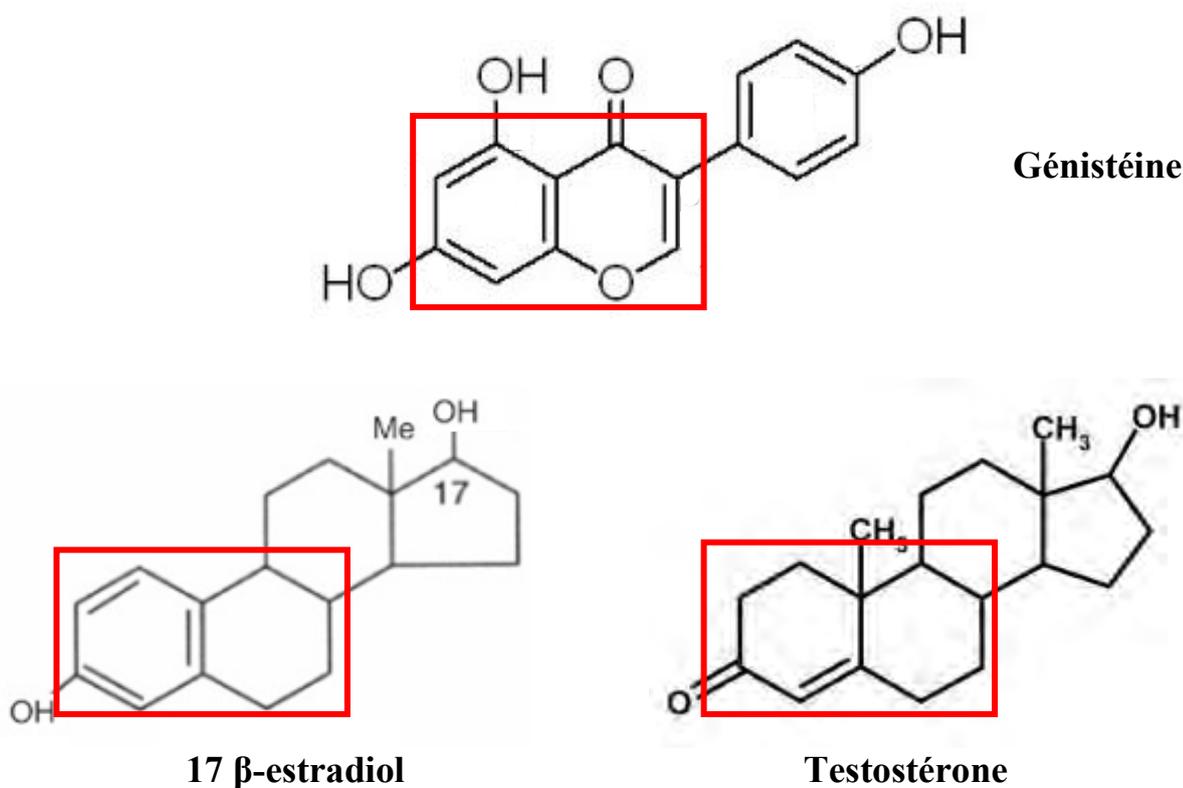


Figure 15 : Comparaison des structures de la génistéine (soja) et des hormones sexuelles humaines (72).

Avec ses ressemblances, la génistéine est capable de se fixer sur les récepteurs des estrogènes, bien qu'elle soit 1 000 fois moins active biologiquement que les hormones endogènes (69).

c. Effets anticancéreux

Comme nous l'avons vu précédemment, certains cancers utilisent les hormones pour se développer, comme le cancer du sein et de la prostate, on les appelle des cancers « hormono-dépendants ». En Asie, on observe de faibles taux d'incidence pour ces cancers qui font des ravages en Occident, cela viendrait de la forte consommation de soja par les populations asiatiques (69).

En s'intéressant à cette alimentation, une étude menée sur des femmes asiatiques a montré que non seulement la génistéine diminue la réponse oestrogénique grâce aux analogies structurales par inhibition compétitive au niveau des récepteurs cellulaires (sur le même principe que les molécules thérapeutiques comme le Tamoxifène), mais qu'en plus :

- elle induit la diminution de la synthèse des hormones endogènes, par le rétrocontrôle négatif qu'il existe naturellement dans notre organisme
- elle augmente la synthèse de la globuline responsable du transport sanguin de l'hormone, ce qui restreint sa biodisponibilité.

Comme tous les phénols, la génistéine est un puissant antioxydant et possède également une activité anti-angiogénique (73).

De plus, il semblerait que l'âge du début de la consommation de génistéine soit un facteur important pour observer un effet protecteur. Plus la consommation de soja a débuté tôt dans la vie de ces femmes, et même si cette consommation diminue lorsqu'elles vieillissent, la protection contre le cancer du sein continuerait d'exister. Cette observation concorde avec des résultats obtenus sur le modèle animal en laboratoire (65).

Chez l'homme, bien que le nombre d'études réalisées soit moins important, des résultats similaires ont été obtenus dans le cas du cancer de la prostate. Une consommation constante et sur une longue période de soja ou de ses dérivés semble diminuer le risque de développer ce cancer (65).

d. Mise en garde

Du fait de son caractère « œstrogène-like », le soja est un aliment à conseiller avec précaution à certaines populations de femmes ne le consommant pas régulièrement.

D'une part, la génistéine de soja interfère avec le paclitaxel (TAXOL®), un dérivé du taxane, utilisé dans le traitement des carcinomes des ovaires ou du sein. Il est alors conseillé de suspendre la consommation de produits à base de soja quelques jours avant et après chaque cycle de chimiothérapie.

D'autre part, dans le cas du cancer du sein en général, une consommation excessive, faite à base de suppléments alimentaires à forte concentration en génistéine, a démontré des effets nocifs. Une consommation de soja, ou ses dérivés, à doses nutritionnelles normales n'a jamais été démontrée comme toxique. Cependant, par pure précaution, l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) recommande aux patientes atteintes d'un cancer du sein de modérer leur consommation de soja (69).

Pour finir, le cas de la femme ménopausée est également source de problème. Afin de traiter les désagréments liés à la ménopause, un THS est souvent mis en place, mais sous certaines conditions car il a déjà été démontré qu'il pouvait être nocif pour la santé de ces patientes, et augmentait notamment le risque de développer un cancer du sein dans 2,3% des cas. Là encore, une consommation de soja n'a pas démontré d'effet néfaste, au contraire des « préparations enrichies en isoflavones » artificielles (65).

e. Conseils de consommation

Contrairement aux idées reçues, le soja peut se trouver sous différentes formes, et il est très facile d'en consommer régulièrement.

Le lait ainsi que les yaourts à base de lait de soja peuvent remplacer les produits laitiers conventionnels. Le tofu, peut être consommé cru dans des salades, cuit dans les soupes ou poêlé avec d'autres légumes et épices dont il prendra le goût (69).

Enfin, notre consommation occidentale ne peut pas atteindre celle des populations asiatiques, qui est culturelle et ancrée dans les mœurs depuis des générations et des

générations, mais un rôle protecteur contre le cancer du sein est associé à un seuil minimal de consommation de 25 mg d'isoflavones par jour, ce qui correspond à 50 mg de soja ou de produits dérivés (65).

iv. Tomate

La tomate, largement consommée dans notre société occidentale, est une de nos principales sources de vitamines et minéraux.

a. Présentation

Elle appartient à la famille des Solanacées et est originaire d'Amérique du Sud. Ce légume peut être plus ou moins rond, sa couleur varie entre le jaune et le rouge et il en existe de nombreuses espèces : tomate cœur de bœuf (*Lycopersicon Lycopersicum*), tomate cerise (*Lycopersicon esculentum*), tomate roma (*Lycopersicon esculentum*)...

Les composés phytochimiques responsables de cette large palette de couleur sont les caroténoïdes. Ils sont présents dans plusieurs autres légumes, comme le β -carotène chez la carotte, et notre organisme ne peut pas les synthétiser par lui-même. Etant souvent des précurseurs vitaminiques, ils nous sont nécessaires et doivent donc nous être fournis par notre alimentation. Le caroténoïde majoritairement présent dans la tomate et qui nous intéresse ici est le lycopène.

De plus, les plantes de la famille des Solanacées possèdent un autre groupe de composés, les alcaloïdes. Ces molécules contenues dans des plantes comme le tabac, la belladone ou le datura peuvent être dangereuses pour la santé, mais dans la tomate, l'alcaloïde présent, la tomatine, nous intéresse pour son potentiel anticancéreux (65).

b. Effets anticancéreux

Dans le cas de la tomate aussi, les études épidémiologiques ont devancé les études cliniques. Dans les pays où la consommation de ce légume ou de produits dérivés notamment la sauce tomate, c'est-à-dire le Mexique, l'Italie et l'Espagne, on observe des taux de cancers de la prostate très faibles (65).

1) Lycopène

Jusqu'à présent, les mécanismes d'action du lycopène n'étaient pas encore totalement élucidés. On savait qu'il agissait préférentiellement sur le cancer de la prostate par action directe, car lorsqu'il est absorbé, le lycopène s'accumule majoritairement dans ce tissu, et par interférence avec les hormones androgènes, il en empêcherait la prolifération. Très récemment une étude menée au Mexique a permis de mettre en évidence une partie des mécanismes d'action de ce caroténoïde (74).

Dans un premier temps, faisant partie de la famille des caroténoïdes, il possède des propriétés anti-oxydantes. Il capture les molécules d'oxygène et répare les radicaux libres formés à partir de molécules dégradées. De même il augmente la formation d'autres molécules anti-oxydantes comme les vitamines C et E ou encore de la glutathion peroxydase. Ceci diminue l'oxydation des chaînes d'ADN, et inhibe la formation d'oncogènes ou autres anomalies responsables de la formation de tumeurs.

Dans un second temps, le lycopène participe à la perturbation des voies de signalisation impliquant VEGF et inhibe donc la formation de néo-vaisseaux sanguins tumoraux.

Dans un troisième temps, le caroténoïde active l'arrêt du cycle cellulaire en perturbant la production des cyclines D et E, les cellules sont alors bloquées entre les phases G₁ et S. En activant la production des caspases 3 et 9, cela a pour effet de conduire les cellules à l'apoptose.

Enfin, le lycopène pourrait servir d'adjuvant lors des radiothérapies et des chimiothérapies. En effet, il serait à l'origine de mécanismes qui inverseraient la capacité de résistances des cellules tumorales aux produits cytotoxiques, encore appelé Multi Drug Resistance (MDR).

2) α -tomatine

La seconde molécule anticancéreuse, l' α -tomatine se trouve plutôt dans les tomates vertes, là où d'un autre côté, le lycopène fait défaut.

Dans un premier temps, l'étude *in vitro* des effets de la tomatine a démontré qu'elle possède une meilleure activité anticarcinogène que la doxorubicine, un puissant cytotoxique. Ces effets ont ensuite été confirmés *in vivo* où il a été possible de les décrire.

La tomatine induit la diminution du taux de cholestérol, active le système immunitaire en augmentant la production de lymphocytes T (immunité acquise), diminue la production du TNF- α (molécule pro-inflammatoire) et conduit les cellules cancéreuses à l'apoptose en augmentant la condensation nucléaire.

Pour finir, aucune toxicité n'a été déclarée, au contraire, une synergie d'action avec la doxorubicine (ADRIBLASTINE®) et le paclitaxel (TAXOL®) a été observée (75).

c. Conseils de consommation

L'absorption du lycopène étant améliorée par un corps gras, la sauce tomate représente un bon moyen de consommation afin de profiter de tous les effets de la tomate (69). Seulement deux repas par semaine comprenant un plat à base de cette sauce réduit de 25% le risque de développer un cancer de la prostate (65).

v. Fruits rouges

Les fruits rouges regroupent la fraise, la framboise, la mûre, la myrtille, la canneberge...

a. Présentation

Souvent très appréciés pour leurs goûts riches et fruités, les fruits rouges, en majorité des baies, sont non seulement bon culinairement, mais sont aussi bénéfiques pour la santé.

Bien que ces baies aient des origines très variées, par exemple, l'Asie pour la framboise et l'Amérique du Nord pour la myrtille et la canneberge, toutes sont utilisées dans des remèdes thérapeutiques depuis des millénaires (65) :

- La framboise : utilisée pour retarder le vieillissement en Chine.
- La fraise : utilisée dans le traitement des troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée chez les Indiens Ojibwa (Ontario).
- Le bleuet : utilisé comme relaxant pendant la grossesse par les Amérindiens.
- La myrtille : utilisée pour traiter entre autres le scorbut et la diarrhée pendant l'Antiquité.
- La canneberge : déjà utilisée pour traiter les infections urinaires par les Amérindiens.

b. Effets anticancéreux

Le composé phytochimique principal contenu dans ces petits fruits est l'acide ellagique (EA). Il appartient à la classe des phénols et se retrouve majoritairement dans la fraise et la framboise mais aussi dans certains fruits à coque tels que la noix et la noisette, comme nous le montre ce tableau :

Fruits	Acide ellagique (mg/portion*)
Framboises (ainsi que mûres)	22
Noix	20
Noix de pécan	11
Fraises	9
Canneberges	1,8
Fruits divers (bleuets, agrumes, pêches, kiwis, pommes, poires, cerises...)	Moins de 1,0

Figure 16 : Différentes teneurs en acide ellagique pour des portions de 150mg (65).

Cette étude menée en laboratoire (76) a démontré scientifiquement certaines propriétés ce que nos ancêtres avaient déjà observées.

L'acide ellagique, au niveau cellulaire, inhibe l'autophosphorylation, et donc l'activation du récepteur au VEGF-2, ce qui empêche les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins de s'accroître. De plus, l'EA inhibe de façon spécifique la différenciation des cellules épithéliales en cellules tubulaires des capillaires sanguins ainsi que leur migration vers de nouveaux vaisseaux.

Le même phénomène est observé pour les récepteurs de PDGF (Platelet Derived Growth Factors), ce qui abolie la migration de cellules musculaires, normalement sécrétées par les cellules péri-vasculaires afin de stabiliser des néo-vaisseaux.

L'EA possède donc un très fort potentiel anti-angiogénique. Chez des animaux exposés à de très puissants cancérigènes, des rations équivalentes à 5% du régime sont à l'origine d'une importante réduction du nombre de tumeurs de l'œsophage.

D'autre part, les fruits rouges possèdent d'autres phénols, les anthocyanidines. Celles-ci confèrent leur couleur rose, bleu, violette ou rouge aux baies et possèdent des propriétés anti-oxydantes. Très faciles à consommer, jusqu'à 200 mg par jour pour les gros consommateurs de fruits, on a observé un effet protecteur au niveau de l'ADN, avec des concentrations proches de celles atteintes par l'alimentation (65).

c. Conseils de consommation

S'il ne faut en retenir que deux, la fraise et la framboise sont les fruits rouges qui contiennent les taux les plus avantageux d'EA et d'anthocyanidines, et ils sont faciles d'accès tout au long de l'année. Une différence est quand même à noter, la plupart de l'EA contenue dans la framboise se trouve dans les graines, alors que dans la fraise, 95% de ce phénol est dans la pulpe, ce qui le rend plus facilement assimilable dans cette dernière (65).

Les fruits rouges peuvent être consommés frais ou surgelés, cela ne diminue pas leurs effets protecteurs, au petit déjeuner ou en-cas au goûter (69).

vi. Agrumes

Les agrumes sont un groupe de fruits appartenant au genre *Citrus*, ils comprennent l'orange, le citron, le pamplemousse, le bigaradier, les mandarines...

a. Présentation

Les agrumes sont d'origine asiatique et plus particulièrement d'Inde et de Chine. Ils sont cultivés depuis plus de 3 000 ans mais il faudra attendre la découverte de ce continent pour voir le premier fruit de ce genre dans les pays Occidentaux. Dans un premier temps considérée comme un fruit de luxe, c'est pendant la Seconde Guerre Mondiale que l'orange devient l'agrumes le plus consommé dans le monde.

En plus d'être une source abondante de vitamine C, les agrumes contiennent plusieurs familles de composés phytochimiques intéressantes. D'une part des terpènes qui leur donnent leur odeur si caractéristique et d'autre part une grande quantité de phénols, dont les flavanones (dont ils sont les seuls détenteurs) qui leur confèrent leur propriété antiscorbutique (65).

b. Effets anticancéreux

Parmi les nombreux polyphénols présents chez les agrumes, on trouve l'hespéridine. Celle-ci a démontré une capacité à conserver l'intégrité des vaisseaux sanguins et de diminuer leur perméabilité. Lors de l'inflammation les capillaires voient leur perméabilité largement augmentée, l'hespéridine aurait donc des propriétés anti-inflammatoires (65).

En laboratoire, l'étude des terpènes et plus précisément des monoterpènes comme le D-limonène et le géraniol, a établi que les agrumes agissent sur la carcinogénèse, sans pouvoir démontrer avec précision les mécanismes mis en cause (77):

- Action préventive lors de la phase d'initiation des tumeurs au niveau de la peau, du foie, du sein, du poumon et du tractus digestif. Les terpènes augmenteraient les

phases 1 et 2 enzymatiques ce qui accélérerait le métabolisme des agents cancérigènes utilisés et les rendraient moins toxiques.

- Action préventive lors de la phase de promotion des tumeurs au niveau de la peau, du foie, du sein, du poumon et du tractus digestif. Les terpènes seraient à l'origine d'une augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses.
- Action curative : régression de tumeurs, pancréatiques en particulier, déjà existantes par reprise de la différenciation cellulaire.

c. Conseils de consommation

Les terpènes se trouvant majoritairement dans la peau des agrumes, râpée, cette dernière peut accommoder une vinaigrette, des céréales, un thé ou encore une salade de fruit (69)

Les phénols sont quant à eux présents dans l'ensemble du fruit, d'où une consommation quotidienne de celui-ci ou sous forme de jus suffit pour profiter des différentes propriétés des agrumes (65).

vii. Raisin

Le raisin, et surtout les boissons fermentées qui en résultent, ont une grande importance culturelle dans plusieurs civilisations ceci explique qu'il soit parmi les fruits les plus anciennement cultivés.

a. Présentation

L'existence de vignes sauvages est datée d'au moins 65 millions d'années. Avant l'ère glaciaire d'il y a 10 000 ans, on en trouvait sur toute la surface du globe, mais après cet événement, la vigne s'est cantonnée aux alentours de la mer Caspienne.

Sa domestication date de l'Antiquité, où les Egyptiens ont grandement contribué à son essor, le vin étant considéré comme un présent du dieu des morts Osiris. Par la suite, les Grecs ont popularisé la consommation de cette boisson autour de la Méditerranée, lui consacrant même un culte en la personne de Dionysos, dieu du vin et de l'ivresse.

Outre son côté euphorisant, le vin a toujours été largement employé pour guérir. D'Hippocrate à Louis Pasteur, on utilisa cette boisson comme un véritable antidote (65).

b. Le resvératrol

Le resvératrol est un phénol contenu dans certaines plantes, il leur permet de se défendre contre les menaces extérieures.

1) Intérêt scientifique

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les mécanismes inducteurs de la cancérogénèse sont de mieux en mieux connus. L'impact des agents cancérogènes sur l'initiation des tumeurs est désormais mis en avant. Par leurs impacts sur l'ADN aux moyens de molécules toxiques et inflammatoires, ces agents sont devenus une cible privilégiée de la recherche anticancéreuse. Afin d'inhiber au plus tôt la croissance tumorale, le corps scientifique s'accorde à dire qu'une des solutions serait de trouver des molécules anti-inflammatoires.

Dans un premier temps, les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) ont été testés, mais cette classe thérapeutique possédant de nombreux effets indésirables, notamment cardiaques, à forte doses, leur utilisation fut suspendue.

Face à cet échec, des centaines d'extraits de plantes ont été étudiés afin de déterminer leur potentiel anti-inflammatoire, c'est à ce moment là que le resvératrol, un phénol contenu dans une légumineuse du Pérou, *Cassia quiquangulata*, fut identifié. Même si son effet est

moins puissant que certains AINS, le resvératrol possède cependant une spécificité d'action pour la cyclooxygénase-1 (COX-1), principale productrice de molécules pro-inflammatoires du corps des plus intéressantes. De plus aucune toxicité d'utilisation n'a encore été observée (78).

2) Le vin rouge

Une autre source de resvératrol existe, les vignes. Cette hormone végétale protège le raisin du stress environnemental ainsi que des attaques par des micro-organismes. Elle se trouve principalement dans la peau et les pépins du fruit, ce qui explique qu'elle se retrouve dans le vin rouge et pas du tout dans le vin blanc. Le resvératrol s'extrait plus facilement avec une solution alcoolique, d'où sa large quantité dans le vin, et de plus, le long processus de fermentation le préserve, tout comme une large variété d'autres phénols antioxydants. Enfin le manque d'oxygène dans les bouteilles permet la conservation de ces molécules sur le long terme (65).

c. Effets anticancéreux

Au niveau cellulaire, le resvératrol a démontré des effets au niveau des trois stades de développement tumoral (78) :

- Inhibition de l'initiation :
 - effet antioxydant (inhibition de la formation de radicaux libres) et donc antimutagène de l'ADN.
 - activateur de la phase 2 enzymatique et donc augmentation de la détoxification des agents carcinogènes.
- Inhibition de la promotion : effet anti-inflammatoire par inhibition de la COX-1 et de la peroxydase.
- Inhibition de la progression :
 - inhibition de la différenciation cellulaire, particulièrement lors de leucémies
 - blocage de la prolifération cellulaire
 - induction de la synthèse de granulocytes et de macrophages (immunité innée).

d. Conseils de consommation

Le jus de raisin est une alternative possible au vin, même s'il contient une quantité de resvératrol nettement inférieure, du fait de l'absence de l'extraction alcoolique pendant son procédé de fabrication. Le vin rouge reste donc la seule source viable de resvératrol : 1 mg par verre de 125 mL de vin rouge. (65).

A ce jour, pour observer des résultats protecteurs, les recommandations sont de 1 à 2 verres de vin rouge quotidiens pour les femmes et 2 à 4 pour les hommes. Au-delà, la quantité d'éthanol également présent dans cette boisson entraîne des dommages cellulaires et annulent ses effets bénéfiques (69).

B. Épices

Les épices font partie intégrante de notre alimentation, et ce depuis des millénaires. Lorsque la route des épices fut ouverte entre l'Europe et l'Asie pendant l'Antiquité, elles étaient même des produits de luxe. L'expression « payer en espèce » vient d'ailleurs de ce commerce car à cette époque, les épices servaient même de monnaie et se prononçaient « species » (51).

Aujourd'hui popularisées, ces condiments ont également intéressé les chercheurs dans la course à la découverte de nouvelles molécules anticancéreuses. Les résultats sont plus que probants, comme nous allons le voir dans ce chapitre.

i. Curcuma

Le curcuma est une épice aussi appelé safran des Indes, qui compose le curry et qui lui confère sa couleur jaune (69).

a. Présentation

Cette épice est obtenue en broyant le rhizome séché de *Curcuma longa*, qui fait partie de la famille des Zingibéracées, et se trouve principalement en Inde et en Indonésie.

Très apprécié dans ses deux pays d'origine et surtout ayant un poids important culturellement parlant, la consommation moyenne de curcuma par habitant y est à ce jour de 1.5 à 2 grammes par jour. Lorsqu'il est ramené en Europe, loin des utilisations traditionnelles culinaires et médicales orientales, le curcuma était surtout utilisé dans les teintures des vêtements auxquels il donnait son incroyable couleur jaune.

De nos jours, on le connaît sous le nom « E100 », un colorant alimentaire aux diverses utilisations : confiseries, boissons... On retrouve également le curcuma dans la moutarde à des concentrations qui peuvent atteindre 50 mg/100 g (65).

b. Intérêt pour le curcuma

Le curcuma se retrouve dans des traités médicaux datant de plus 5 000 ans et occupe une place majeure dans les remèdes des plus anciennes médecines du monde orientale (chinoise, indienne, japonaise). Ces dernières lui confèrent de puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Sans faire d'étude épidémiologique, une corrélation entre la consommation presque unique de curcuma chez les Indiens et leurs taux d'incidence cancéreux a suscité l'intérêt de la médecine moderne occidentale pour cette épice. Par rapports à nos populations la plupart de leurs taux sont divisés par 5 voire plus pour certains pays comme les Etats-Unis (65)!

Un exemple avec les taux des trois cancers les plus meurtriers en France, ici les chiffres sont ramenés à une population de 100 000 personnes :

Incidence	Inde		France	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Cancer du poumon	3	11	20	52
Cancer du sein	26	-	104	-
Cancer de la prostate	-	4	-	127

Tableau 4 : Comparaison des taux de cancers entre les populations française et indienne (79)

c. Effets anticancéreux

Après des recherches en laboratoire, la curcumine, fut identifiée comme à l'origine des effets anticancéreux associés au curcuma. Pharmacologiquement, cette molécule possède également des propriétés antithrombotiques, hypocholestérolémiantes et antioxydantes (65).

Cette étude (80) a testé la curcumine afin de déterminer précisément ses effets anticancéreux sur lignées cellulaires synthétiques et sur l'animal :

- Bloque l'initiation de la carcinogénèse, en inhibant l'action de certaines substances carcinogènes, notamment dans les tumeurs du foie, des poumons, de la peau et du sein.
- Inhibe la prolifération de lignées de cellules cancéreuses comme les lymphocytes T et B retrouvées dans les leucémies.
- Active la caspase 8 qui elle-même induit l'activation des caspases 9 et 3 et diminue la synthèse de Nf-kb, ce qui a pour effet l'apoptose des cellules ainsi que de les rendre sensibles aux mécanismes de défense du corps.
- Synergie d'action observée avec d'autres agents antiprolifératifs.

A ce jour, c'est l'anti-inflammatoire naturelle le plus puissant qui ait été trouvé (69).

d. Conseils d'utilisation

Afin d'être absorbé au mieux par l'organisme, le curcuma en poudre, doit être mélangé avec du poivre noir dont la pipérine augmente la biodisponibilité (de 2 000%) au niveau de la barrière intestinale. Si possible, la solubilisation dans un peu d'huile est également conseillée car le curcuma n'est pas soluble dans l'eau.

Pour cela, l'ajout d'une cuillère à café de cette épice, dans une vinaigrette ou sur des légumes est une façon simple de pouvoir compter sur ses effets thérapeutiques (69).

ii. Gingembre

Le gingembre fait partie de la même famille que le curcuma, les Zingibéracées.

a. Présentation

Zingiber officinale, ou gingembre, est une plante tropicale herbacée, dont le rhizome charnu est largement retrouvé dans la cuisine et la médecine asiatique. En effet depuis plus de 2 000 ans, on l'utilise pour traiter la pression artérielle, le diabète, la diarrhée, la nausée... (81).

Facilement cultivé, le gingembre est très vite ramené d'Asie par les phéniciens. Il prend rapidement une part importante dans la société égyptienne puisque l'on s'en sert pendant le processus de momification. Les marchands arabes le feront ensuite transiter vers l'Europe. Au Moyen Age, le gingembre est une des épices les plus connues, car il est plutôt bon marché et tout aussi exotique et fort en bouche que d'autres épices comme le poivre, beaucoup plus chères (82).

De toutes les parties de la plantes, le rhizome est le plus utilisé car c'est lui qui contient le plus de composés phytochimiques différents : bêta-carotène, terpènes, polyphénols... Ce large éventail de molécules actives lui confère un puissant potentiel antioxydant, qui nous intéresse particulièrement (83).

b. Effets anticancéreux

Les propriétés anticancéreuses du gingembre s'expriment par plusieurs voies cellulaires du fait de la large variété de composants antioxydants et anti-inflammatoires contenue dans le rhizome de cette plante.

Le gingerol, molécule majoritairement présente dans le gingembre, interfère dans la peroxydation des phospholipides, ce qui empêche la synthèse de radicaux libres. De plus il contribue à la diminution de la synthèse de molécules pro-inflammatoires dérivées de l'acide arachidonique, telles que les thromboxanes, ou les prostaglandines. Enfin le gingerol a démontré une activité anti-angiogénique *in vitro* et *in vivo*. Il empêcherait le switch angiogénique qui fait passer la tumeur d'un stade « dormant » et bénin à un stade actif et malin.

Le zerumbone, autre substance présente dans ce rhizome, module l'expression du NF- κ B, dont l'activité consiste à activer la réponse inflammatoire. Pour proliférer, les cellules cancéreuses ont largement recours à ce mécanisme. En l'inhibant, le zerumbone devient un agent anticancéreux utilisable tant en prévention qu'en curation de la maladie cancéreuse (81).

c. Conseils d'utilisation

Le gingembre peut être râpé afin d'assaisonner des plats, ou des marinades de fruits ou de légumes.

Il est également recommandé sous forme d'infusion pour réduire les nausées dues aux chimiothérapies : faire bouillir de l'eau et laisser infuser la racine découpée en tranche pendant 10 à 15 minutes. Cela peut se boire chaud ou froid (69).

iii. Thé vert

Le thé, après l'eau, est la boisson la plus consommée au monde (environ 15 000 tasses par seconde et 100 tasses par an par habitants), majoritairement en Asie et en Angleterre (65).

a. Présentation

Le thé est fabriqué à partir d'un arbuste tropical, *Camelia sinensis*, originaire d'Inde puis importé en Chine, sans doute par la route de la soie.

La consommation de la boisson a probablement débuté un demi-siècle avant notre ère, son utilisation première était strictement médicale. Ce n'est qu'à partir de la dynastie Tang (618-907) que son usage devient quotidien en Chine. Il faut attendre le VIII^{ème} siècle pour que le thé arrive au Japon et le XII^{ème} pour qu'il y devienne un élément culturel essentiel.

C'est dans les années 1600 que le thé est introduit en Europe par les marchands portugais (65).

b. Fabrication et consommation

Aujourd'hui, il existe trois types de thé différents : le thé vert, le thé noir et le thé *wulong*. Ce qui les différencie est une étape de fermentation, très longue pour le thé noir, écourtée pour le thé *wulong* et très brève pour le thé vert. Cette phase d'oxydation détruit, malheureusement, la plupart des molécules intéressantes pour la santé (69).

En Occident, le thé noir représente 95 % de la consommation totale de thé, alors qu'en Asie, il est pratiquement inexistant, au profit du thé vert. Ceci vient du fait de manœuvres politiques et économiques lors des premiers commerces de cette plante, et non d'un goût prononcé des européens pour le thé noir. Néanmoins, les Britanniques, plus gros consommateurs et amateurs de thé au monde, ne boivent essentiellement que ce dernier.

Le thé vert est donc le thé qui subit le moins d'étape de fabrication, ce qui permet à la boisson de conserver toutes les molécules thérapeutiques contenues dans les feuilles (65).

c. Effets anticancéreux

Les feuilles de thé contiennent beaucoup de composés chimiques différents dont une catégorie de flavanols particulier, les catéchines. Ces molécules sont à l'origine des propriétés

antibactériennes et antifongiques de la plante, et parmi eux se trouve l'EGCG (Epigallocatechine gallate). Cette molécule est responsable de la majorité du potentiel anticancéreux du thé, et comme sa présence est beaucoup plus importante dans le thé vert du fait de la simplicité de son processus de fabrication, elle est d'autant plus présente dans cette boisson (65).

L'EGCG agit de façon spécifique en inhibant l'angiogénèse, qui comme nous l'avons vu est très importante lors de la carcinogénèse. Des expériences réalisées sur le modèle animal ont révélés que son action sur les cellules endothéliales des néo-vaisseaux tumoraux était dose-dépendante et surtout qu'elle ciblait particulièrement ces cellules. Cette propriété est donc susceptible d'agir sur tous les types de tumeurs solides (84).

Au niveau moléculaire, l'EGCG réduit l'autophosphorylation du récepteur tyrosine kinase du récepteur de VEGF. Comme avec l'EA des fruits rouges, privées des apports sanguins, les tumeurs régressent puis disparaissent, les cellules malades redevenant sensibles aux signaux d'apoptose. Les lignées cancéreuses les plus ralenties sont celles des leucémies, des cancers du sein, de la prostate, de rein, de la peau ainsi que de la bouche (85).

d. Conseils de consommation

Les effets protecteurs du thé vert sont observés dès 2 à 4 tasses par jour (84) (85). Une portion représente environ 2g de thé infusée dans de l'eau chaude, à consommer dans l'heure qui suit (69).

Le temps d'infusion est également important, moins de 5 minutes, 20% seulement, des catéchines sont extraites. Pour en obtenir le maximum, 8 à 10 minutes sont nécessaires. De plus, la qualité du thé compte aussi, le thé vert japonais contient globalement plus d'EGCG que le chinois (65).

iv. Chocolat

Le chocolat est fabriqué à partir d'une fève du cacaoyer ou *Theobroma cacao*.

a. Présentation

Le cacaoyer est un arbre originaire d'Amérique du Sud. Domesticqué pour la première fois par les Mayas, il y a au moins 3 000 ans, leurs successeurs, et notamment les Aztèques, ont développé cette culture, la fève étant devenue une monnaie d'échange.

Le *xocoalt*, boisson amère et épicée fabriquée à partir de la fève de cacao, est l'ancêtre de notre chocolat. Les premières cargaisons arrivèrent en Europe dès la fin du XVI^{ème} siècle, et marquèrent le début de son invasion. Pourtant, bien vite, le procédé de fabrication originel sud-américain fut modifié par les européens, et les épices du *xocoalt* furent remplacées par du sucre, afin de mieux satisfaire leurs goûts culinaires. Très apprécié, on lui attribua un goût « divin » et le cacaoyer est baptisé unanimement *Theobroma cacao*, ou « nourriture des dieux » (65).

b. Effets anticancéreux

La fève de cacao ainsi que ses produits dérivés sont riches en composés phytochimiques antioxydants. Les catéchines sont majoritaires (comme dans le thé), mais sont aussi présents des épicatechines, procyanidines et encore d'autres polyphénols.

Une prise régulière de ces produits augmenterait donc les défenses de l'organisme face aux espèces réactives à l'oxygène (ROS) et autres radicaux libres. L'action moléculaire se situerait au niveau de l'inhibition de la peroxy-nitrite, un produit endogène synthétisé par les cellules lorsqu'elles sont endommagées par les ROS ou d'autres produits oxydants.

Pour le moment, les composés phytochimiques du cacao n'ont été étudiés que pour leurs propriétés anti-oxydantes. Cependant, comme leurs structures ressemblent beaucoup à celles retrouvées dans les molécules actives du thé, à qui on attribue de nombreuses vertus, scientifiquement prouvées, on peut supposer qu'elles possèdent bien d'autres effets bénéfiques pour notre santé (86).

c. Conseils de consommation

Pour bénéficier des effets bénéfiques du chocolat, le chocolat à, au moins, 70% est préférable. Un carré de ce chocolat contient plus de composés phytochimiques anticancéreux qu'un verre de vin rouge ou qu'une tasse de thé vert très infusée. Le chocolat au lait, étant comme son nom l'indique un mélange de chocolat avec du lait, il contient une importante quantité supplémentaire de lipides, qui annule les effets protecteurs possibles du chocolat.

20g par jour de chocolat noir, soit 1/5 d'une plaquette, n'entraîne pas un apport calorique trop important et permet de finir un repas par une touche de plaisir sucré. On peut le consommer en carré ou le faire fondre afin d'accompagner des fruits (69).

c. Autres aliments et produits de consommation

Outre les fruits et légumes, ainsi que les épices qui les accompagnent, d'autres aliments recèlent des propriétés anticancéreuses.

Ce dernier chapitre sur les aliments que nous pouvons facilement incorporer, si ce n'est pas déjà fait, à notre alimentation va nous présenter de nouvelles molécules thérapeutiques insoupçonnées. Ceci va élargir le cercle des produits de notre « assiette anti-cancer », ce qui permet une alimentation diversifiée et complète d'un point de vue nutritionnel.

i. Oméga-3

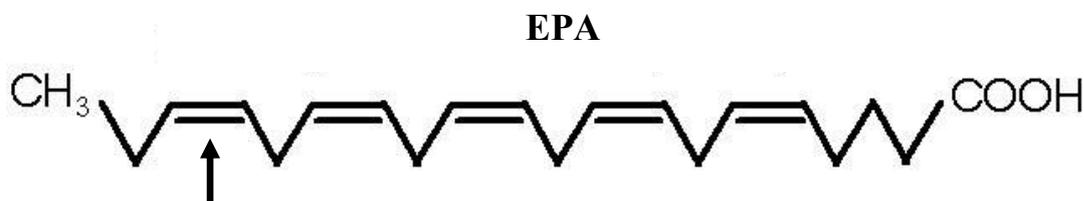
Comme présentés dans le chapitre sur la nutrition, les ω -3 sont des macronutriments de la famille des lipides.

a. Présentation

Les AG peuvent se diviser en 2 catégories, ceux que notre corps synthétise de lui-même et ceux dits « essentiels » qui doivent être fournis par l'alimentation. Les ω -3 et les ω -6 appartiennent à ce second groupe.

Les nombreuses double-liaisons qui composent ces molécules, leur procurent une plus grande rigidité ce qui les empêchent de se serrer entre elles. Ce phénomène explique l'instabilité des préparations qui en contiennent ainsi que leur fluidité, comme par exemple les huiles végétales. Au contraire, les AG aux liaisons saturés (présents dans les graisses animales) sont beaucoup plus rigides, les produits qui en contiennent comme le beurre sont donc solides à température ambiante (65).

Pour illustrer ces propriétés physiques, voici les structures des deux ω -3 auxquels nous allons nous intéresser par la suite : l'EPA (Acide eicosopentanoïque) et le DHA (Acide docohexanoïque).



Double liaison : point de rigidité. Ici, elle est placée sur le 3^{ème} carbone en partant de la fin de la chaîne. la molécule fait donc partie des ω -3.



Figure 17 : Structures de l'EPA et de la DHA (87).

b. Source d'oméga-3

Les ω -3 sont principalement retrouvés dans la chair des poissons gras comme les sardines, le maquereau, le saumon, le thon. Toutefois, plus ces derniers sont gros, plus ils sont

haut dans la chaîne alimentaire et donc plus exposés à la pollution. La source la plus sûre des AG qui nous intéresse serait donc les petits poissons (69).

L'EPA et le DHA sont synthétisés à partir d'un même précurseur, l'acide α -linoléique (LNA). Ce dernier est d'origine végétale et se retrouve en grande quantité dans le phytoplancton ainsi que dans certains autres aliments que nous consommons, comme les graines de lin, de soja, de colza, les noix... Malheureusement ces produits contiennent également de fortes concentrations en ω -6. Ces dernières induisent la synthèse de molécules pro-inflammatoires (prostaglandines, thromboxanes...) alors que les ω -3 sont inducteurs de molécules anti-inflammatoires (glucocorticoïdes) (65).

c. Effets anticancéreux

Des études comparatives menées en Norvège et au Japon, deux pays où la consommation de poissons est importante, ont montré que les femmes norvégiennes présentent un taux beaucoup plus important de cancer du sein que les japonaises. Ceci viendrait du fait de la consommation, en Norvège, de poisson sous forme fumée (dont le taux ω -3 a largement diminué alors que celui des ω -6 a augmenté) alliée à une alimentation occidentale riche, là où le régime japonais est beaucoup plus axé sur les légumes cuits rapidement et sur le poisson consommé cru. Les mêmes conclusions ont été rapportées en Alaska où les jeunes générations ont tendance à abandonner le régime alimentaire de leurs ancêtres, basé sur les produits de la pêche, au profit du régime Nord Américain.

Sur le modèle animal, avec une alimentation enrichie en DHA et EPA, des chercheurs ont démontré, dans le cas du cancer du sein une inhibition de la croissance tumorale ainsi que de la dispersion métastatique, et pour le cancer du colon, une inhibition du développement et de la progression des polypes intestinaux (88).

Alors que les premiers hommes avaient un ratio ω -6/ ω -3 égal à 1, dans notre société actuelle, il est égal à 20 (65).

Il se trouve que ce rapport est plus important pour observer un quelconque effet bénéfique sur la santé, que les taux respectifs ω -3 et ω -6 dans notre organisme. En effet, une inhibition compétitive existe entre les deux classes d'AG, au niveau des enzymes responsables de leur métabolisme. Les ω -3 empêchent donc la formation des dérivés des ω -6.

D'autre part le DHA aurait une activité anti-carcinogène supérieure à celle de l'EPA. En plus de diminuer la liaison des ω -6 à leurs récepteurs, cette molécule augmenterait la fluidité membranaire, ce qui pourrait expliquer ses effets sur les cellules cancéreuses et pourrait, en extrapolant, potentialiser l'effet des chimiothérapies, si elle était administrée de façon concomitante (88).

Sur cette idée, une étude a été réalisée sur l'association entre ω -3 et le Tamoxifène® (89). L'alimentation enrichie en AG a bien amélioré l'effet anti-oestrogénique du médicament, tant sur des lésions pré-néoplasiques que sur des tumeurs déjà existantes. Ceci pourrait permettre d'en diminuer les doses et donc les effets indésirables, dont le principal étant le risque thromboembolique.

d. Conseils de consommation

Comme nous avons pu le constater, ce n'est pas tant la concentration d' ω -3 en elle-même qui est importante, mais son taux par rapport à celui des ω -6. Les sources pures d' ω -3 sont donc à privilégier.

Les poissons gras représentent une bonne alternative pour faire le plein de « bons » AG. On estime qu'au-delà de deux portions par semaine, les personnes qui en consomment voient leur risque de cancer du côlon, du sein, de la prostate ainsi que des ovaires, diminuer.

Les sources animales contenant trop d'AG saturés sont à limiter, on peut les remplacer par des sources végétales, riches en ω -3, comme par exemple, l'huile d'olive (69).

ii. Vitamine D

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre sur la nutrition (II.A.iii.d.1).ii.), la vitamine D joue un rôle essentiel dans le métabolisme du calcium.

a. Présentation

Synthétisée par la peau lors des expositions solaires, la vitamine D est ensuite hydroxylée dans le rein pour donner sa forme principale, la vitamine D₃. De plus, aujourd'hui on sait que lorsque la vitamine D se lie à son récepteur (VDR), elle participe à la régulation de l'expression de plus de 60 gènes. Parmi tous ces mécanismes, ses deux principaux effets sont (90) :

- Le captage du calcium dans le sang afin qu'il soit absorbé par les os.
- La résorption de calcium au niveau du rein.

Autrefois la vitamine D était uniquement utilisée pour éviter le rachitisme chez les enfants de populations du Nord, qui ne voient pas souvent le soleil lors de leurs longs hivers. Récemment, certaines études ont montré que cette molécule pourrait avoir un certain potentiel anticancéreux, et ce, sur des cancers aussi courant que le cancer du poumon, du sein, de la prostate et du rein. Des chercheurs américains ont ainsi démontré qu'avec un apport quotidien suffisant en vitamine D, environ 1000 à 2000 UI (soit une cuillère d'huile de foie de morue), le risque de développer plusieurs cancers diminuait, jusqu'à 75% pour certains d'entre eux (69).

b. Effets anticancéreux

En plus de son implication dans le métabolisme calcique, la vitamine D possède d'autres propriétés selon la localisation de ses récepteurs.

Dans les glandes mammaires, elle induit la différenciation de cellules indifférenciées en cellules hormonales ou productrices de lait. Précédemment nous avons déjà évoqué le cas de tumeurs hormono-dépendantes, qui induisent une sécrétion d'hormones supérieure à la normale afin de pouvoir se développer. Chez l'animal, un apport suffisant en vitamine D régule l'activation des récepteurs aux œstrogènes. Ceci déclenche une inhibition de la prolifération cellulaire tumorale, ainsi qu'une augmentation du processus d'apoptose pour ces cellules malignes qui ne sont plus stimulées par les hormones.

Cependant une supplémentation en vitamine D ne réduit pas l'incidence du nombre de cancers du sein. Cela vient du fait qu'il existe un polymorphisme au niveau des gènes codant pour le VDR. Il se situerait, pour le moment, sur 7 allèles différents. Ce phénomène ajouté à la grande hétérogénéité de forme que peut prendre le cancer du sein, l'apport en vitamine D ne sera efficace que dans certains cas.

Dans le cas du rein, la vitamine D agit principalement au niveau du tubule proximal. Là encore, un taux suffisant de cette vitamine est corrélé avec une diminution du risque de cancer rénal, même si son mécanisme d'action n'a pas encore été totalement élucidé (90).

c. Conseils de consommation

Le meilleur moyen de connaître son taux de vitamine D est la prise de sang. Si l'on s'aperçoit que l'exposition aux rayons UV du soleil ne suffit pas pour atteindre le seuil de 3µg quotidien, une supplémentation orale pourra être envisagée.

Comme nous l'avons vu, une cuillère à soupe d'huile de foie de morue apporte la quantité suffisante de vitamine D. D'un autre côté, il existe également des compléments alimentaires sous forme d'ampoule. Une dose de 100 000 UI deux fois par mois permet d'atteindre le taux recommandé.

Attention néanmoins à deux choses. Si la vitamine D₃ est souhaitée, la D₂ elle, est considérée toxique par certains spécialistes. De plus, un excès de vitamine D peut entraîner une trop grande quantité de calcium réabsorbée par le rein, ce qui peut aboutir à la formation d'un calcul rénal ou d'une hypercalcémie, deux maladies potentiellement mortelles (69).

iii. Produits induisant un pic d'insuline

L'insuline est l'hormone qui permet au corps de stocker le glucose dans nos cellules. Or, récemment, le consensus scientifique s'est aperçu que ce dernier était un des « moteurs » de la croissance cancéreuse. Cette découverte a fait du glucose une nouvelle cible thérapeutique en oncologie (69).

a. Evolution de la consommation de sucre raffiné ou de farine blanche

Pour comprendre comment le glucose est devenu un « danger » pour notre santé, il faut se pencher sur ses principales sources dans notre société occidentale, la consommation de sucre raffiné (sucre de canne, de betterave, fructose...) et de farine blanche (pain, pâtes, et riz blancs).

Alors que l'Homme du Paléolithique consommait 2kg de sucre par an et par personne, sous forme de fruit essentiellement, aujourd'hui nous consommons en France pas loin de 35kg de sucre par an, et les Américains, 70kg. Cette large augmentation a débuté avant les deux Guerres Mondiales, et s'est ensuite accélérée.

Cet accroissement de sucre raffiné et de farine blanche dans nos assiettes a induit une « explosion » du taux de glucose dans notre organisme. Ceci s'explique par le fait que l'on retrouve ces deux ingrédients un peu partout dans notre alimentation moderne : le pain blanc, le sucre blanc mis dans le café ou le thé, les confitures, le miel, les gâteaux industriels, les pâtes, le riz blanc, les viennoiseries, les céréales du petit déjeuner, les boissons industrielles sucrées... (69).

b. Problématiques

Lorsque le glucose, en général issu de la digestion de glucides plus complexes, pénètre dans notre organisme, il peut soit être directement utilisé comme substrat énergétique, soit être stocké dans nos cellules. L'hormone qui gère son transport ainsi que son stockage est l'insuline. Ce processus, pourtant naturel, avec l'explosion du taux de glucose, pose deux problématiques majeures.

D'une part, le glucose a un rôle majeur dans le métabolisme des cellules cancéreuses. En effet celles-ci sont très dépendantes de ce sucre, tant est si bien que les scanners PET, souvent réalisés pour poser un diagnostic de tumeur, sont calibrés pour mesurer les régions du corps les plus consommatrices de glucose. Lorsque l'on en trouve une, il y a de très fortes probabilités que cela soit un cancer (69).

D'autre part, un pic d'insuline est systématiquement observé lors de l'ingestion de produits sucrés. Cette sécrétion s'accompagne également de la synthèse d'une autre molécule, l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) ainsi que de son récepteur. Lorsque ces deux derniers se lient, les cellules semblent protégées contre le processus de mort cellulaire.

En partant de cette observation des chercheurs ont étudié de façon plus concrète ce mécanisme. *In vivo*, l'ajout de mi-RNA, ou de nucléotides anti-sens lors de l'expression du gène codant l'IGFR, induit une apoptose massive des cellules cancéreuses, et ce même si la carcinogénèse est induite par de puissants agents carcinogènes ou encore l'expression d'oncogène tels que *Ras*. L'inhibition ou l'interruption du gène de l'IGFR ainsi que la présence d'anti-gène contre ce récepteur aboutit systématiquement à l'inhibition de la croissance tumorale (91).

En parallèle, l'insuline ainsi que l'IGF-1 ont également la propriété d'augmenter la synthèse de facteurs de l'inflammation (69).

c. Conseils de consommation

Afin de limiter son apport en sucre et farine blanche, plusieurs adaptations de notre régime alimentaire actuel sont possibles (69).

Dans un premier temps, on peut remplacer des aliments à l'IG élevé par des aliments à IG plus faible.

- Remplacer le pain blanc par du pain aux multi-céréales ou du pain au levain traditionnel.
- Remplacer le riz blanc par du riz basmati ou thaï ou complet.
- Remplacer les pâtes par des pâtes semi-complètes.
- Remplacer nos pommes de terre par des patates douces, ignames, ou légumes de la famille des légumineuses...
- Remplacer les cornflakes sucrées et chimiques par des flocons d'avoines ou du muesli.
- Remplacer les boissons sucrées industrielles par des eaux parfumées ou du thé vert.

Dans un second temps, on peut préférer certaines cuissons ou certains accompagnements :

- Limiter l'ajout de sucre dans les boissons, ou les remplacer par des substituts comme le sirop d'agave, le xylitol, le miel d'acacia ou le chocolat noir à plus de 70%, qui ont le même pouvoir sucrant mais dont l'IG est beaucoup plus faible.
- Faire cuire les pâtes *al dente*.
- Ajouter des Alliées aux autres aliments, ceci fait diminuer le pic d'insuline postprandiale.
- Les fruits peuvent être consommés à volonté s'ils ne sont pas sucrés ni accompagnés d'un sirop.

D. Produits disponibles à l'officine

En plus de tout l'attirail de molécules anticancéreuses qui sont à notre portée dans notre alimentation quotidienne, il existe à l'officine des compléments alimentaires spécialisés pour les patients cancéreux.

i. Présentation

Afin d'éviter un arrêt des traitements et d'améliorer la qualité de vie des patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, nous avons vu qu'un suivi nutritionnel était impératif. Lorsque les conseils hygiéno-diététiques que nous avons vu précédemment ne suffisent plus, et qu'une perte de poids est constatée, une supplémentation par voie orale est mise en place.

Deux laboratoires, *Nestle Clinical Nutrition*® et *Nutricia*® ont développé des compléments alimentaires dont la composition a été spécialement pensée pour les patients cancéreux. Ces produits sont catalogués comme Aliments Diététiques à Des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) dans le code de la Santé Publique. Voici leur définition juridique complète :

« On entend par aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, les aliments destinés à une alimentation particulière qui sont spécialement traités ou formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé appelle d'autres besoins nutritionnels particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière ou par une combinaison des deux. » (Article L-5137-1 (92)).

Avec cette description ainsi que le taux important de patients présentant des mucites ou des troubles de la déglutition ou encore d'autres troubles de la digestion, les deux marques ont opté pour le même conditionnement liquide de leurs produits, ceci facilitant leurs prises. Enfin, pour améliorer l'observance de ce traitement nutritionnel, les deux laboratoires ont créé pour chacun de leurs compléments, plusieurs saveurs, afin de pouvoir adapter un peu plus personnellement les prescriptions aux goûts des malades.

a. Clinutren Support plus®

Le produit développé par le laboratoire Nestlé®, s'appelle *Clinutren Support Plus®*. Il se présente en pack de quatre bouteilles de 300 mL chacune. Il existe trois saveurs différentes : moka, caramel-coffee et orange-ananas (93).



Figure 18 : Conditionnement du Clinutren Support Plus® (94).

b. FortiCare®

Le produit développé par le laboratoire *Nutricia®*, s'appelle *FortiCare®*. Il se présente également sous forme d'un pack de quatre bouteilles mais seulement de 200 mL chacune. Il existe là aussi trois saveurs différentes : cappuccino, orange-citron et pêche-gingembre (95).



Figure 19 : Conditionnement du FortiCare® (96).

ii. Composition et intérêts pour la santé

Comme nous l'avons vu, la nutrition des patients cancéreux requière un suivi régulier et spécifique. Pour répondre au mieux à ces besoins, les deux laboratoires ont choisi de produire une forme liquide avec les propriétés suivantes étiquetées « liquide lacté, hypercalorique, hyperprotéiné ». De plus, lorsque l'on compare les compositions des deux compléments alimentaires (complètes : Annexe 6 et 7), voici ce que l'on observe (95) (97). :

Pour une bouteille	Clinutren Support Plus® (300 mL)	FortiCare® (200 mL)
Calorie	480 kcal	200 kcal
Protéine	30 g	11 g
Lactose	non	non
Teneur en EPA	2 g	1.2 g
Fibres alimentaires	7.5 g	2.6 g

Tableau 5 : Comparatif des compositions du Clinutren Support Plus® et du FortiCare®.

Dans les deux cas, on peut remarquer une mise en avant d'une molécule, l'EPA, un acide gras appartenant à la famille des ω -3.

Pour avoir une explication sur ce choix de composition, nous avons contacté les laboratoires Nestlé® et Nutricia®. Le premier nous a répondu en nous disant s'être appuyé sur deux études récentes (qu'ils nous ont fait parvenir), effectuées sur l'EPA.

La première a été réalisée au Japon, en 2001. Elle visait à démontrer l'éventuel bénéfique d'une supplémentation orale en EPA dans le cas de complications chez les patients ayant subi une transplantation osseuse (98). En se basant sur le fait que pour ce genre d'intervention, le risque principal est le rejet de la greffe qui se manifeste par un syndrome inflammatoire sévère et général, ces scientifiques se sont donc focalisés sur l'action de l'EPA. On savait qu'il avait des propriétés anti-inflammatoires mais des parties du mécanisme d'action restaient floues...En plus de ne causer que peu d'effets secondaires, ils ont découvert que cet ω -3 induit la diminution de la synthèse des lymphocytes T4, qui eux-mêmes lorsqu'ils sont activés, stimulent la production d'autres molécules inflammatoires comme les cellules NK, le TNF- α , l'interleukine-2... L'EPA agit donc indirectement sur l'inflammation en diminuant la formation des molécules qui en sont responsables. Le cancer induisant également une inflammation de l'organisme, on peut comprendre l'intérêt de cette molécule comme traitement adjuvant.

La seconde étude est anglaise et date de 2006. Elle a été réalisée sur des patients présentant une cachexie cancéreuse, supplémentés ou non par un régime à base d'EPA (99).

Leur première conclusion est que jusqu'à une dose de 4 g d'EPA par jour on observe des résultats cliniques au niveau du poids des patients, mais qu'au-delà, cela n'a plus d'effet bénéfique. C'est pour une supplémentation de 2 g par jour que l'on observe la prise de poids moyenne la plus élevée, que cela soit en associant l'EPA avec un régime alimentaire ou en l'administrant pur. Aux vues de ces résultats, le laboratoire *Nestlé®* a donc formulé son produit avec 2g d'EPA dans chaque bouteille de *Clinutren Support Plus®*, alors que le produit de chez *Nutricia®* n'en contient qu'1.2 g.

iii. Prescription

Comme tous produits de santé, ces deux compléments alimentaires doivent répondre à la même réglementation que les autres médicaments.

a. Indications et prise en charge par la Sécurité Sociale

La prescription de ces deux produits peut se faire pour une durée maximale de un mois, et, peut être renouvelable. Pris en charge à 65% par la Sécurité Sociale, en cas d'Affection Longue Durée, la prise en charge est totale et ne nécessite pas un complément de la mutuelle.

Pour les deux compléments, n'étant pas sous la même juridiction que les médicaments, les laboratoires ne sont pas tenus d'avoir une indication précise pour pouvoir demander une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Dans le cas du *Clinutren Support Plus®*, ses indications sont : « *Nutrition clinique orale pour les besoins nutritionnels du patient adulte en cas de dénutrition ou risque de dénutrition.* » (97). Dans le cas du *FortiCare®*, le produit est positionné comme : « *Complément alimentaire médical spécialement destiné aux patients atteints de maladie oncologique.* » (100).

b. Posologie

Du fait de leurs légères différences de composition et donc d'apports journaliers, ces deux compléments ont des posologies différentes (95) (97) :

<i>Clinutren Support Plus®</i>	<i>FortiCare®</i>
2/j + alimentation normale	3/j + alimentation normale
-	8/j si seule source alimentaire

Tableau 6 : Comparatif des posologies du *Clinutren Support Plus®* et du *FortiCare®*.

iv. Conseils lors de la délivrance

Lors de la délivrance de ces deux produits, quelques conseils simples sont applicables (97) (100) :

- Une fois ouverte, une bouteille peut être conservée 24h au réfrigérateur.
- Bien agiter le produit avant l'emploi.
- Se boit, de préférence frais, et se garde dans un endroit sec.

CONCLUSION

Pour conclure, à la fin de cette thèse, nous espérons avoir mieux cerné les différentes facettes du cancer et surtout les moyens pour essayer de s'en protéger. Même si, évidemment, rien n'est inévitable puisque des agents carcinogènes se retrouvent un peu partout, dans l'air, l'eau, nos vêtements ...et que nous ne sommes pas tous égaux aux regards de nos patrimoines génétiques, en améliorant notre alimentation, nous donnons à notre corps tout un arsenal pour empêcher une éventuelle tumeur de se développer.

On peut néanmoins déplorer le faible nombre d'études réalisées sur les molécules présentes dans nos aliments. Devant l'immense variété de produits de consommation à notre portée, finalement, peu ont été étudiés et certaines propriétés anticancéreuses restent encore mystérieuses...Ceci vient du fait qu'aucun brevet ne peut être déposé sur la tomate ou sur l'ail, ce qui n'encourage pas les industries pharmaceutiques à lancer de nouveaux projets sur ce type de produits « thérapeutiques ». Préférant continuer à chercher LA molécule miracle synthétique, les alicaments ne sont pas une priorité alors qu'en étant consommés depuis des millénaires, ils ont déjà fait la preuve de leur innocuité ainsi que de leurs bénéfices pour la santé.

De même, trop de praticiens ignorent encore les médecines dites « parallèles ». Par de petits ajustements sur notre quotidien, nous pouvons diminuer nos chances qu'un cancer se déclare : rajouter une gousse d'ail pendant la préparation d'un plat, une pincée de curcuma dans une vinaigrette, préférer le sirop d'agave dans notre thé le matin... Lors de traitements anticancéreux, certaines alternatives basées sur notre alimentation peuvent également aider le patient à combattre la maladie et surmonter les effets indésirables des chimiothérapies.

Attention cependant, cette thèse n'a pas pour but de dévaloriser les traitements oncologiques modernes. En prévention, préférer un alicament à un produit industriel n'a rien de compliqué mais lorsqu'un diagnostic cancéreux est posé, les alicaments ne sont qu'un traitement adjuvant à proposer dans le but d'améliorer les résultats des molécules chimiques.

Bibliographie

1. **OMS.** Thèmes de santé - Cancer. *Organisation mondiale de la santé.* [En ligne] <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>.
2. —. 10 Faits sur le Cancer. *Organisation Mondiale de la Santé.* [En ligne] <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/fr/>.
3. Hérité et cancer. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer.* [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-L-heredite/heredite-et-cancer.html>.
4. **Lacave, Roger, Larsen, Christian-Jacques et Robert, Jacques.** *Cancérologie fondamentale.* s.l. : John Libbey Eurotext, 2005.
5. **Jules Bouharmont, Pierre L. Masson.** *Biologie cellulaire et moléculaire.* s.l. : De Boeck, 2010.
6. **Rodriguez, Raymond.** Variabilité génétique et mutation de l'ADN. [En ligne] <http://raymond.rodriguez1.free.fr/Textes/1s12.htm>.
7. Fonctions normales de ras, myc, p53 et Rb. *Dysfonctionnement Cellulaire à l'Origine du Processus tumoral et Aperçu des Thérapeutiques Existantes.* [En ligne] Février 2014. http://masterbiologie.fr/M1_web/index2.php?id=1&p=3.
8. Symbol Report. *Hugo Gene Nomenclature Committee (HGNC).* [En ligne] http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=11998.
9. **Lacoste, Nicolas.** Chapitre 1. *Interactions du complexe multiprotéique NuA4 dans la dynamique chromatiniennne.* [En ligne] <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22435/ch01.html>.
10. **Jarne, P.** *Quelques caractéristiques des microsatellites : définition, densité et structure.* s.l. : CEFE - Montpellier.
11. Hérité - Microsatellites. *Université Pierre et Marie Curie - La science à Paris.* [En ligne] http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/polymorphisme/microsatellites.html.
12. **Vandenbos, Fanny et Michiels, Jean-François.** Anomalies morphologiques. *CELLULES CANCEREUSE - TISSU CANCEREUX.* [En ligne] www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=3022.

13. **Goldam, Lee et Schafer, Andrew I.** *Cecil Medicine Cancérologie*. s.l. : Elsevier Masson, 2013.
14. **Ravaud, Alain.** *Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale*. 2007. 17 144-147.
15. Les facteurs de croissance du fibroblaste FGF. *Glioblastoma Fondation Michèle Esnault (GFME)*. [En ligne] Septembre 2013. <http://gfme.free.fr/connaissances/fgf.html>.
16. **Oubaha, Malika.** *Étude des mécanismes cellulaires activés par l'Angiopoïétine-1 et le VEGF régulant la perméabilité et la migration endothéliales*. Montréal : s.n., 2012.
17. **Bellesoeur, Audrey, et al.** *Cancérologie Module 10*. s.l. : VG Edition, 2013.
18. **Cabarrot, E., Lagrange, J-L et Zucker, J-M.** *Cancérologie générale - Module 10*. s.l. : Elsevier Masson, 2007.
19. Le cancer en chiffres. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Face-au-cancer/le-cancer-en-chiffres.html>.
20. Les chiffres du cancer en France en 2012. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Actualites/les-chiffres-du-cancer-en-france-en-2012.html>.
21. **Ministère de la Santé & Institut National du Cancer.** *Nutrition et Prévention des Cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations*. s.l. : Parimage, 2009.
22. La prédisposition génétique. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-L-heredite/la-predisposition-genetique.html>.
23. Les antécédents personnels de cancers. *Agence Nationale Sanitaire et Scientifique en Cancérologie*. [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-colon/les-facteurs-de-risque/les-antecedents-personnels-de-cancers#cont>.
24. Le tabac. *Fondation ARC pour Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Tabac/le-tabac.html>.
25. Le tabac, le plus important des facteurs de risque de cancer. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Tabac/le-tabac-le-plus-important-des-facteurs-de-risque-de-cancer.html>.

26. Comment et pourquoi le tabac est-il cancérigène? *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Tabac/comment-et-pourquoi-le-tabac-est-il-cancerigene.html>.

27. L'alcool. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Face-au-cancer/l-alcool.html>.

28. **OMS.** Obésité. *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] <http://www.who.int/topics/obesity/fr/>.

29. Le surpoids. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Face-au-cancer/le-surpoids.html>.

30. L'environnement. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Face-au-cancer/l-environnement.html>.

31. Le soleil. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Face-au-cancer/le-soleil.html>.

32. Les ondes électromagnétiques. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Les-ondes-electromagnetiques/les-ondes-electromagnetiques.html>.

33. **Chouchan, Dominique.** *L'enquête SMUR 94 - L'exposition des salariés aux produits cancérigènes*. 1994.

34. Les cancers professionnels. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Le-travail/les-cancers-professionnels.html>.

35. Les sources de contamination. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Le-travail/les-sources-de-contamination.html>.

36. L'alimentation. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Face-au-cancer/l-alimentation.html>.

37. Les agents infectieux. *Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer*. [En ligne] <http://www.arc-cancer.net/Facteurs-de-risque-Les-agents-infectieux/les-agents-infectieux.html>.

38. Helicobacter pylori et cancer gastrique : un des mécanismes élucidé. *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*. [En ligne] Octobre 2013. <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/helicobacter-pylori-et-cancer-gastrique-un-des-mecanismes-elucide>.

39. Cancer - Principaux faits. *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>.

40. Epidémiologie des cancers en France métropolitaine - Données essentielles. *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles/26-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>.

41. Les chiffres clés des cancers. *La Ligue contre le Cancer*. [En ligne] http://www.ligue-cancer.net/article/6397_les-chiffres-cles-des-cancers#.UwscjM5BqI0.

42. **Picot, M.C.** *Introduction à l'épidémiologie*. [pdf] Montpellier : Unité Recherche Clinique et Épidémiologie - Département de l'Information Médicale - CHU de Montpellier, 2007.

43. Epidémiologie des cancers en France métropolitaines - Analyse par classe d'âge. *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/32-disparites-classe-dage/24-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-analyse-par-classe-dage.html>.

44. **Centre International de Recherche sur le Cancer.** *Action mondiale contre le cancer*. 2005.

45. Epidémiologie des cancers en France métropolitaine - Analyse géographique . *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/31-analyse-geographique/23-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-analyse-geographique.html>.

46. Epidémiologie des cancers en France métropolitaine - Incidence . *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/>.

47. Quelques chiffres sur les cancers bronchiques . *Institut National du Cancer* . [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-poumon/quelques-chiffres>.

48. Quelques chiffres sur le cancer de la prostate . *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/quelques-chiffres>.
49. Quelques chiffres sur le cancer du sein . *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/quelques-chiffres>.
50. Quelques chiffres sur le cancer du côlon-rectum . *Institut National du Cancer*. [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-colon/quelques-chiffres-sur-les-cancers-colorectaux>.
51. **Feillet, Pierre**. *La nourriture des Français - De la maîtrise du feu...aux années 2030*. s.l. : Editions Quae, 2007.
52. **Santé, Organisation Mondiale de la**. Nutrition. *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] <http://www.who.int/topics/nutrition/fr/>.
53. **Médart, Jacques**. *Manuel pratique de nutrition - L'alimentation préventive et curative*. s.l. : De Boeck, 2011.
54. **Chapelot, Dider et Louis-Sylvestre, Jeanine**. *Les comportements alimentaires*. s.l. : Lavoisier, 2004.
55. Premiers resultats de l'étude SUVIMAX. *EUFIC (European Food Information Council)*. [En ligne] Janvier 2014. SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants.
56. **Apfelbaum, M., Romon, M. et Dubus, M**. *Diététique et nutrition*. s.l. : Masson, 2009.
57. **Murry, Elsa**. *Actualités sur la vitmaine D et nouvelles perspectives thérapeutiques*. Grenoble : s.n., 2011.
58. **Ministère de la Santé et des Sports**. *Dénutrition, une pathologie méconnue en société d'abondance*.
59. **Mertelsmann, R., Engelhardt, M. et Berger, D.P**. *Précis d'hématologie et d'oncologie*. s.l. : Springer, 2011.
60. **Fondrinier, E., Pezet, D. et Gamelin, E**. *Prise en charge et surveillance du patient cancéreux*. s.l. : Masson, 2003.

61. **Vital Durand, D. et Le Jeune, C.** *Dorosz 2012 : Guide pratique des médicaments.* s.l. : Maloine, 2012.
62. **Daly-Schweitzer, N.** *Suivi médical du patient traité pour une cancer.* s.l. : Masson, 2008.
63. **International Agency For research on Cancer.** GLOBOCAN - Simple Maps. [En ligne] 2012. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx#>.
64. **Sasco, AJ.** *Migraton et Cancer - Revue de médecine interne.* 1989.
65. **Béliveau, Richard et Gingras, Denis.** *Les aliments contre le cancer.* s.l. : Le livre de poche, 2005.
66. **Fahey, Jed W., Zang, Yuesheng et Talalay, Paul.** Broccoli sprouts: An exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Medical Sciences.* 1997, Vol. 94.
67. **Verhoeven, Dorette T. H., et al.** *Epidemiological Studies on Brassica Vegetables and Cancer Risk.* [cebp.aacrjournals.org] 1996.
68. **Talalay, Paul et Fahey, Jed W.** Phytochemicals from cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *The Journal Of Nutrition.* 2001.
69. **Servan-Schreiber, David.** *Anticancer - Les gestes quotidiens pour la santé du corps et de l'esprit.* s.l. : Pocket, 2010.
70. **Fleischauer, Aaron T. et Arab, Lenore.** Garlic and Cancer: A Critical Review of the Epidemiologic Literature. *The Journal of nutrition.* 2001.
71. **Hsing, Ann W., et al.** Allium Vegetables and Risk of Prostate Cancer : A Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002, Vol. 94, 21.
72. Génistéine et cancer - Les effets de la génistéine sur le cancer de la prostate. *Université de Renne 1.* [En ligne] Aout 2014. https://etudes.univ-rennes1.fr/master-biogest/themes/Synthese_bibliographique/Genisteine-cancer-prostate.
73. **Chi, Feng, et al.** Post-diagnosis Soy Food Intake and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2013, Vol. 14.

74. **Trejo-Solis, Cristina, Pedrazza-Chaverri, Jose et Torres-Ramos, Monica.** *Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Lycopene in Cancer Inhibition.* Mexico : s.n., 2013.

75. **Friedman, Mandel.** Anticarcinogenic, Cardioprotective, and Other Health Benefits of Anticarcinogenic, Cardioprotective, and Other Health Benefits of Form and in Fresh and Processed Tomatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2013, Vol. 61.

76. **Béliveau, Richard, et al.** Combined inhibition of PDGF and VEGF receptors by ellagic acid, a dietary-derived phenolic compound. *Carcinogenesis.* 2005, Vol. 26.

77. **Crowell, Pamela L.** Prevention and Therapy of Cancer by Dietary Monoterpenes¹. *The Journal of Nutrition.* 1999.

78. **Jang, Meishiang, Cai, Lining et Udeani, George O.** Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. *Science AAAS.* 1997, Vol. 275.

79. GLOBOCAN 2012 - Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *World Health Organisation.* [En ligne] 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

80. **Aggarwal, Bharat B., et al.** *Curcumin Derived from Turmeric (Curcuma longa) : a Spice for All Season.* 2005.

81. **Shukla, Yogeshwer et Singh, Madhulika.** Cancer preventive properties of ginger : A brief review. *ScienceDirect.* 2006.

82. Histoire du gingembre. *Toil'd'epice.* [En ligne] http://www.toildepices.com/wiki/index.php/Histoire_du_gingembre#.VAQ0kqPfiJI.

83. **Ghasemzadeh, Ali, Jaafar, Hawa Z. E. et Rahmat, Asmah.** Antioxidant Activities, Total Phenolics and Flavonoids Content in Two Varieties of Malaysia Young Ginger. *Molecules.* 2010, 15.

84. **Cao, Yihai et Cao, Renhai.** Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature.* 1999, Vol. 398.

85. **Béliveau, Richard et Gingras, Denis.** Green tea: prevention and treatment of cancer by nutraceuticals. *The Lancet.* 2004, Vol. 364.

86. **Weisburger, John H.** Chemopreventive Effects of Cocoa Polyphenols on Chronic Diseases. *Society for Experimental Biology and Medicine*. [En ligne] 2001. <http://ebm.sagepub.com/content/226/10/891>.

87. How to choose a fish oil supplement. *Wellness Health Tips*. [En ligne] <http://www.wellness-health-tips.com/wellness-health-tips/how-to-choose-a-fish-oil-supplement/>.

88. **Rose, David P. et Connolly, Jeanne M.** Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology and Therapeutics*. 1999, Vol. 83.

89. **Manni, Andrea, et al.** Influence of omega-3 fatty acids on Tamoxifen-induced suppression of rat mammary carcinogenesis. *International Journal Of Cancer*. 2013.

90. **Khan, Mohammed I., et al.** Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: Current state and future approaches. *International Journal of Oncology*. 2013, 44.

91. **Resnicoff, Mariana, Abraham, David et Yutan, Wiboonchai.** The Insulin-like Growth Factor I Receptor Protects Tumor Cells From apoptosis In Vivo. *American Association for Cancer Research*. 1995.

92. Code de la santé publique - Article L5137-1 . *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] Avril 2007. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690161&dateTexte=&categorieLien=cid>.

93. **NestléHealthScience.** Clinutren Support Plus. *NestléHealthScience*. [En ligne] <https://www.nestlehealthscience.fr/patient/denutrition-profil/produits/liquides-lactes/Pages/Clinutrensupportplus.aspx>.

94. —. *NestléHealthScience*. [En ligne] http://www.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.nestlehealthscience.fr%2Fpatient%2FSiteCollectionImages%2FProducts%2FLiquides_lactes%2FClinutren%252520Support%252520Plus.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.nestlehealthscience.fr%2Fpatient%2Fdenutrition-p.

95. **Nutricia.** Fiche technique nutrition orale 2013. *Nutricia*. [En ligne] http://www.nutricia.ch/pdf/fr/Nutricia_TA_Trinknahrung_fr.pdf.

96. —. Nutrition orale adulte. *Nutricia*. [En ligne] http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.nutricia.fr%2Ffileadmin%2Fimg%2Fthumbs%2Fthumb_93.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.nutricia.fr%2Fnos-produits%2Fnutrition-orale-adulte%2Fnutrition-orale-adulte%2F&h=400&w=400&tbnid=1HZw0XZUUs6BPM%3A&zoom=1.

97. **NestléHealthScience**. *Documentation sur le produit Clinutren Support Plus*. 2014.

98. **Takatsuka, T., et al.** Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Nature*. [En ligne] 2001. www.nature.com/bmt.

99. Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Study of Eicosapentaenoic Acid Diester in Patients With Cancer Cachexia. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, Vol. 24, 21.

100. **Nutricia**. Fortimel® Care. *Nutricia*. [En ligne] <http://www.nutricia.fr/nos-produits/nutrition-orale-adulte/fortimel-care/>.

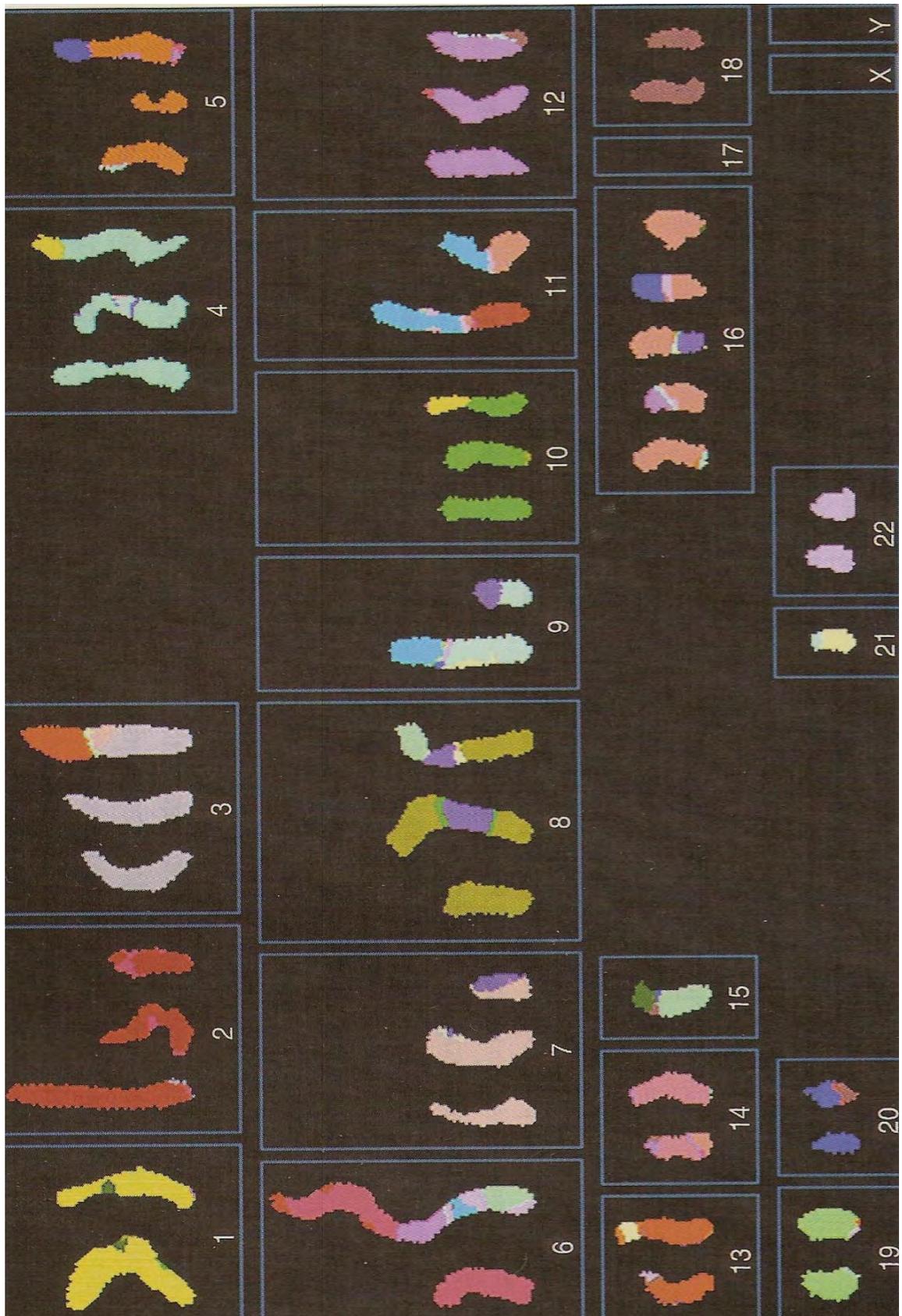
ANNEXE 1 : Liste des oncogènes directement liés à un type de cancer (5).

<i>Proto-oncogène</i>	<i>Néoplasme(s)</i>	<i>Lésion</i>
<i>ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique	Translocation
<i>BCL-2</i>	Lymphome des cellules B	Translocation
<i>CYCD1</i>	Carcinome du sein	Translocation
<i>CDK4</i>	Sarcomes	Amplification
<i>ERBB</i>	Epithélioma spinocellulaire ; astrocytome	Amplification
<i>NEU/HER2</i>	Adénocarcinome du sein, de l'ovaire et de l'estomac	Amplification
<i>GIP</i>	Carcinome de l'ovaire et de la médullo-surrénale	Mutations ponctuelles
<i>GSP</i>	Adénome de la glande pituitaire ; carcinome de la thyroïde	Mutations ponctuelles
<i>MYC</i>	Lymphome de Burkitt Carcinome du poumon, du sein et du col	Translocation Amplification
<i>L-MYC</i>	Carcinome du poumon	Amplification
<i>N-MYC</i>	Neuroblastome, petit carcinome cellulaire du poumon	Amplification
<i>H-RAS</i>	Carcinome du côlon, du poumon et du pancréas ; mélanome	Mutations ponctuelles
<i>K-RAS</i>	Leucémie myéloïde et lymphoblastique aiguë ; carcinome de la thyroïde ; mélanome	Mutations ponctuelles
<i>N-RAS</i>	Carcinome des voies génito-urinaires et de la thyroïde ; mélanome	Mutations ponctuelles
<i>RET</i>	Carcinome de la thyroïde	Réarrangement
<i>TRK</i>	Carcinome de la thyroïde	Réarrangement

ANNEXE 2 : Liste des gènes suppresseurs de tumeurs directement liés à un type de cancer (5).

Gène	Tumeur primaire	Fonction supposée	Syndrome héréditaire
<i>APC</i>	Colorectale	S'unit à la caténine fonctionnant comme facteur de transcription	Polypose adénomateuse héréditaire
<i>ARF</i>	Mélanome	activation de p53 (antagoniste de MDM2)	Mélanome héréditaire
<i>BRCA1</i>	Sein	Réparation de l'ADN	Cancer héréditaire du sein
<i>MSH2, MLH1</i>	Colorectale	Réparation des erreurs	HNPCC
<i>Cadherine E</i>	Sein, colon, etc.	Molécule d'adhérence cellulaire	Cancer héréditaire de l'estomac
<i>INK4a</i>	Mélanome, pancréas	p16 : inhibiteur de Cdk	Mélanome héréditaire
<i>NF1</i>	Neurofibromes	p14 ^{ARF} : stabilise p53	Neurofibromatose de type 1
<i>NF2</i>	Méningiomes	Active la GTPase de Ras	Neurofibromatose de type 2
<i>p16 (MTS1)</i>	Mélanome	Fixe la membrane au cytosquelette	Mélanome héréditaire
<i>TP53</i>	Sarcomes, lymphomes, etc.	Inhibiteur de Cdk	Syndrome de Li-Fraumeni
		Facteur de transcription (cycle cellulaire et apoptose)	
<i>PTEN</i>	Sein, thyroïde	PIP ₃ phosphatase	Maladie de Cowden
<i>RB</i>	Rétine	S'unit à B2F (régulation du cycle cellulaire)	Rétinoblastome
<i>VHL</i>	Rein	Contrôle de l'élongation de l'ARN	Maladie de von Hippel-Lindau
<i>WT1</i>	Tumeur de Wilms du rein	Facteur de transcription	Tumeur de Wilms

ANNEXE 3 : Caryotype d'une souche cellulaire de cancer du sein (5).



ANNEXE 4 : Niveaux de preuve des relations entre les facteurs nutritionnels et différentes localisations de cancers d'après le rapport WCFR/AICR 2007 (21).

	Bouche, pharynx et larynx	Œsophage	Poumon	Estomac	Pancréas	Vésicule biliaire	Foie	Colo, rectum	Sein (avant la ménopause)	Sein (après la ménopause)	Endomètre	Rein	Prise de poids, surpoids et obésité
Légumes non féculents	Diminution du risque Convaincant	Diminution du risque Probable											Diminution du risque Convaincant
Fruits	Diminution du risque Convaincant	Diminution du risque Probable											Diminution du risque Probable
Viandes rouges								Augmentation du risque Convaincant					
Charcuteries								Augmentation du risque Convaincant					
Sel				Augmentation du risque Probable									
Aliments salés				Augmentation du risque Probable									
Aliments à forte densité énergétique													Augmentation du risque Probable
Aliments à faible densité énergétique													Augmentation du risque Probable
Boissons alcoolisées	Augmentation du risque Convaincant	Augmentation du risque Convaincant					Augmentation du risque Probable	Augmentation du risque Convaincant	Augmentation du risque Convaincant				
Compléments alimentaires à base de bêta-carotène													
Activité physique			Augmentation du risque Convaincant					Diminution du risque Convaincant					Diminution du risque Probable
Vie sédentaire													Augmentation du risque Convaincant
Corpulence									Diminution du risque Probable				
Excès d'adiposité abdominale									Augmentation du risque Convaincant				
Allaitement										Diminution du risque Convaincant			
Avoir été allaité													Diminution du risque Probable

Légende

Diminution du risque

- Convaincant
- Probable

Augmentation du risque

- Convaincant
- Probable

Niveau de preuve

ANNEXE 5 : Relation entre la consommation de différents aliments et l'apparition de cancers (53).

Cancers	% des cancers dans le monde	Facteurs alimentaires procancérigènes (↗) et protecteurs (↘)	% des cancers évitables par l'alimentation (hypothèse basse et haute)
Bouche et pharynx	6 %	↘ fruits et légumes ↗ alcool	33-50 %
Naso-pharynx, larynx	2 %	↘ fruits et légumes ↗ alcool, poissons salés	33-50 %
Œsophage	5 %	↘ fruits et légumes ↗ alcool, carence en micronutriments	50-75 %
Poumon	13 %	↘ fruits et légumes	20-33 %
Estomac	10 %	↘ fruits et légumes, meilleure conservation ↗ sel, aliments fumés, aliments brûlés ou excessivement cuits	66-75 %
Pancréas	2 %	↘ fruits et légumes ↗ viandes, graisses animales	33-50 %
Foie	5 %	↗ alcool, aflatoxines produites par moisissures (<i>aspergillus flavus</i>) sur des aliments mal conservés, en milieu humide	33-66 %
Côlon, rectum	8 %	↘ légumes ↗ excès calorique, surpoids, alcool, viandes (charcuteries), glucides raffinés	66-75 %
Sein	9 %	↘ légumes ↗ obésité post-ménopause, alcool	33-50 %
Ovaire	2 %	?	?
Endomètre	2 %	↗ obésité	25-50 %
Col de l'utérus	5 %	↘ fruits et légumes	10-20 %
Prostate	4 %	↘ fruits et légumes ↗ viandes, graisses de viande, produits laitiers	10-20 %
Thyroïde	1 %	↗ carence en iode	10-20 %
Rein	2 %	↗ obésité	25-33 %
Vessie	3 %	↘ fruits et légumes	10-20 %
Autres	21 %	?	10 %
<i>Tous cancers confondus</i>			<i>30-40 %</i>

ANNEXE 6 : Composition du *Clinutren Support Plus*® (97).

Analyse nutritionnelle moyenne

Par bouteille de 300 ml

Energie	kcal	480
	kJ	2013
Lipides (15 % kcal) dont :	g	18,6
Acides gras polyinsaturés dont :	g	5,7
- EPA (acide eicosapentaénoïque)	g	2,0
- DHA (acide docosahexaénoïque)	g	1,0
Rapport oméga 6/oméga 3		0,51
Glucides (37 % kcal) dont :	g	44,4
- sucres	g	22,8 - 23,7 ⁽¹⁾
- lactose	g	~ 1,5
Fibres alimentaires (3 % kcal)	g	7,5
Protéines (25 % kcal)	g	30
MINÉRAUX ET LIQUO-ÉLÉMENTS		
Sodium	mg	300
Chlorures	mg	375
Potassium	mg	570
Calcium	mg	390
Phosphore	mg	375
Magnésium	mg	69
Fer	mg	5,1
Zinc	mg	6,0
Cuivre	mg	0,36
Iode	µg	51
Sélénium	µg	21
Manganèse	mg	0,60
Chrome	µg	13,5
Molybdène	µg	27
Fluor	mg	0,24
VITAMINES		
A	µg	315
D	µg	3,39
K	µg	24
C	mg	30
B1	mg	0,51
B2	mg	0,57
B6	mg	0,75
Niacine	mg NE	9
Acide folique	µg	75
B12	µg	1,2
Acide pantothénique	mg	1,65
Biotine	µg	12,6
E	mg α-TE	11,1
Osmolarité	mOsm/l	442-569 ⁽¹⁾

(1) Variation selon la valeur considérée
TE : Tocophérol-Equivalent
NE : Niacine-Equivalent

Nestlé Clinical Nutrition France S.A.S. - 319 543 948 RCS MEAUX - Destinée aux professionnels de santé - VCLSPFC114 - 01/2014



Service commandes : 08 20 42 27 00

Nestlé Clinical Nutrition France
7, boulevard Pierre-Curie - BP 540 Nuiset
77446 Marné-la-Vallée Cedex 2 France
www.nestlehealthscience.fr



Nestlé Health Science
NOURISHING PERSONAL HEALTH™

ANNEXE 7 : Composition du FortiCare® (95).



FortiCare



FortiCare

Composition	100 ml	125 ml
Valeur énergétique	675 kJ (160 kcal)	844 kJ (200 kcal)
Equivalent de pain	1,6 EP	2,0 EP
Protéines	9,0 g	11 g
Glucides	18,1 g	23,9 g
dont :		
Sucres	13,6 g	17,0 g
• Glucose	0,2 g	0,3 g
• Lactose	<0,025 g	<0,031 g
• Saccharose	4,7 g	5,9 g
• Maltose	4,0 g	5,0 g
Polysaccharides	5,1 g	6,4 g
Lipides	5,3 g	6,6 g
dont :		
Acides gras saturés	1,0 g	1,3 g
Acides gras monoinsaturés	1,6 g	2,0 g
Acides gras polyinsaturés	2,7 g	3,4 g
• Acide linoléique	1,3 g	1,6 g
• Acide alpha-linoléique	0,10 g	0,13 g
• EPA	0,60 g	0,75 g
• DHA	0,30 g	0,38 g
Acides gras oméga-3	1,06 g	1,32 g
Acides gras oméga-6	1,32 g	1,65 g
Fibres alimentaires	2,1 g	2,6 g
Fibres alimentaires solubles ¹	1,7 g	2,1 g
Fibres alimentaires insolubles ²	0,4 g	0,5 g
Eau	73 g	91 g

Apport énergétique : 23 % de protéines ; 30 % de lipides ; 48 % de glucides

Osmolarité : 730 mOsmol/l

Osmolalité : 1,000 mOsmol/kg H₂O

- ¹ Fibres alimentaires solubles : fructose, gomme arabique, oligofructose
- ² Fibres alimentaires insolubles : cellulose, polysaccharide de soja, amidon résistant

Caractéristiques

- hypercalorique (1,6 kcal/ml)
- hyperprotidique (11 g/paquet de 125 ml)
- lactosérum nourrissant, riche en EPA (acideicosapentaénoïque)
- avec mélange breveté de fibres alimentaires rnf6
- sans gluten
- sans lactose
- comme seule source d'alimentation
- arôme spécialement développé pour les patients oncologiques, haute tolérance
- 3 arômes (cappuccino, orange-citron, pêche-gingembre)

Indications

FortiCare est un complément alimentaire médical spécialement destiné aux patients atteints de maladie oncologique.

Composition	100 ml	125 ml
Minéraux		
Sodium	110 mg	138 mg
Potassium	215 mg	269 mg
Chlorure	140 mg	175 mg
Calcium	170 mg	213 mg
Phosphore	120 mg	150 mg
Magnésium	28 mg	35 mg
Oligo-éléments		
Fer	1,9 mg	2,4 mg
Zinc	2,0 mg	2,5 mg
Cuivre	288 µg	360 µg
Iode	21 µg	26 µg
Chrome	11 µg	14 µg
Fluor	0,16 mg	0,20 mg
Manganèse	0,68 mg	0,85 mg
Molybdène	16 µg	20 µg
Sélénium	14 µg	18 µg
Vitamines		
Vitamine A (RE)	130 µg	163 µg
Vitamine D ₃	1,1 µg	1,4 µg
Vitamine E (α-TE)	4,1 mg	5,1 mg
Vitamine K	6,5 µg	11 µg
Vitamine C	30 mg	38 mg
Vitamine B ₁	0,24 mg	0,30 mg
Vitamine B ₂	0,25 mg	0,31 mg
Niacine (NE)	2,9 mg	3,6 mg
Vitamine B ₆	0,68 mg	0,85 mg
Acide folique	67 µg	84 µg
Acide pantothénique	0,65 mg	1,1 mg
Vitamine B ₁₂	0,95 µg	1,2 µg
Biotine	6,4 µg	8,0 µg
Autres ingrédients		
Choline	59 mg	74 mg
Caroténoïde	0,32 mg	0,40 mg
L-carnitine	11 mg	14 mg
Taurine	13 mg	16 mg

Ingrédients

Eau déminéralisée, sirop de glucose, sirot de lactosérum, trahalose^{*}, sucre, huiles végétales (huile de maïs, huile de coco), fibres alimentaires (oligofructose, inuline, cellulose, amidon résistant), huile de poisson, aliments riches en protéines (poudre de lait), concentré de lactosérum (de lait), citrate bipotassique, arôme (orange), chlorure de sodium, citrate insodique, arôme (vanille), phosphate de dimagnésium, chlorure de crotonine, caroténoïde (contient du soja) : -caroténa, lutéine, lycopène, L-ascorbate de sodium, carbonate de magnésium, hydroxyde de potassium, arôme (citron), taurine, acétate de DL-tocophérol, L-carnitine, lactate de fer, sulfate de zinc, nicotinamide, acétate de rétinyle, séléniure de sodium, sulfate de manganèse, gluconate de cuivre, hydrochlorure de pyridoxine, D-pantothénate de calcium, acide piérocrylmonoglutamique, D-biotine, chlorure de chrome (III), cholestérol, cyanocobalamine, hydrochlorure de thiamine, molybdate de sodium, fluorure de sodium, riboflavine, iodure de potassium, pyrométhane, capsaïcino : arôme (café, caramel), arôme (vanille), colorant (E 150d) pêche-gingembre : arôme (gingembre), arôme (pêche), colorant (cochenille)

* La trahalose est une source de glucose.

Dosage

3 bouteilles FortiCare par jour en plus de l'alimentation normale ; 8 bouteilles par jour pour couvrir l'ensemble des besoins nutritionnels.

Contre-indications

FortiCare ne convient pas lorsqu'un apport nutritionnel normal est généralement déconseillé ou en cas d'intolérance à un des ses composants.

FortiCare ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans. A utiliser avec des précautions particulières chez les enfants de 3 à 6 ans.

Ne convient pas aux patients nécessitant un régime sans fibres, ni aux patients atteints de galactosémie.

CONSEILS NUTRITIONNELS AUX PATIENTS CANCEREUX

RESUME :

Le cancer est devenu, en quelques décennies, une des causes majeures de mortalité dans le monde. Cette maladie complexe est principalement retrouvée au niveau du poumon, du foie, de l'œsophage, du sein et de la prostate. En parallèle, depuis le début du siècle dernier, notre alimentation quotidienne a énormément évolué. Même si les répercussions sur notre santé n'ont pas encore été toutes répertoriées, une corrélation entre ce nouveau mode de vie et la recrudescence du nombre de cancers a été établie.

Toujours à la recherche de nouvelles molécules anticancéreuses et voyant des inégalités géographiques de répartition de certains cancers, les chercheurs se tournent de plus en plus vers l'alimentation de certaines populations. Grâce à un nombre croissant d'études montrant des résultats positifs, les alicaments sont devenus une alternative viable dans la prévention de la maladie cancéreuse ainsi qu'un traitement adjuvant aux chimiothérapies sûr et sans risque.

NUTRITIONAL ADVICES FOR CANCER PATIENTS

In a few decades, cancer has become a major cause of death in the world. This complex disease mainly affects lung, liver, esophagus, breast and prostate. In the same time, since the beginning of the last century, our eating habits have evolved. Even though all the consequences on our health haven't been detected yet, a link between this new way of life and the increase of cancer's incident has been established.

Always searching for new anticancer drugs and seeing inequalities in the geographical distribution of certain cancers, researchers are focusing their studies on some people's food that seemed "protected" from the epidemic. Thanks to an increasing number of studies showing positive results, "aliments" are becoming a real alternative for preventing cancer illness as well as a safe additional treatment to chemotherapy.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie d'officine

MOTS-CLES : Cancer, Nutrition, Alicaments, Accompagnement du patient.

AUTEUR : Leslie THEUX

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutique

35, Chemin des Maraichers

31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTEUR DE THESE : Professeur CAMPISTRON Gérard