

Alimentation, cancer et prévention

Iradj SOBHANI*

Résumé

La surincidence des cancers est attribuée à l'environnement. Plus de 40 % des cancers sont considérés comme évitables, dont 20 % dus à des facteurs nutritionnels. Aucun aliment à lui seul ne peut protéger ou guérir du cancer. Plusieurs facteurs nutritionnels sont associés à une augmentation ou une diminution du risque. L'excès de consommation de viande rouge et de charcuterie augmente le risque relatif du cancer lorsque l'apport de fibres végétales diminue celui-ci. En France, plus de 70.000 cas de cancer par an peuvent être prévenus par la correction nutritionnelle. Dans ces cas, le microbiote est identifié comme l'interface entre l'environnement et l'hôte. L'alimentation impacte la composition bactérienne qui à son tour peut favoriser le phénomène carcinogène ou le retarder grâce aux mécanismes épigénétiques.

Mots clés : Cancer ; viande rouge ; fibres végétales ; microbiote ; épigénèse

Food, cancer and prevention

Abstract

The over incidence of cancer is attributed to the environment. Over 40% of cancers are considered avoidable, including 20% due to nutritional factors. No single food can protect or cure cancer. Several nutritional factors are associated with an increase or a decrease in risk. High consumption of red meat and cold cuts increases the relative risk of cancer when the intake of vegetable fibers decreases it. In France, more than 70.000 cancers per year can be prevented by nutritional actions. In these cases, the microbiota is identified as the interface between the environment and the host. Food impacts the bacterial composition which in turn can promote the carcinogenic phenomenon or delay it thanks to the epigenetic mechanisms.

Key words: Cancer; red meat; vegetable fibers; microbiota; epigenesis

CHU Henri Mondor, Creteil. France ; Service de Gastro-Entérologie (APHP)
Laboratoire de recherche, Université Paris Est Créteil. Paris, France

* @ : iradj.sobhani@aphp.fr

Introduction

Les cancers constituent désormais la première cause de mortalité dans les pays occidentaux. L'incidence de nombreux cancers (colon, poumon, sein, endomètre) a augmenté significativement même si pour certains d'entre eux (estomac), on assiste à une baisse significative au regard de la taille des populations. Ni l'augmentation de l'espérance de vie, ni l'accès facilité aux soins ne suffisent à eux seuls pour expliquer cette dérive. Plus de 90 % des patients sont atteints de cancers dits sporadiques. Cela veut dire, que la part génétique constitutionnelle est restée modeste voire moins importante, sans doute en raison de la taille plus petite des familles en comparaison aux données épidémiologiques du siècle passé. Il est également peu vraisemblable que ces augmentations s'expliquent par des phénomènes d'anticipation génétique. Cela ne veut pas dire pour autant qu'il n'existe pas un risque lié à la famille. Il est important de rappeler qu'au sein de la famille nous partageons non seulement les traits génétiques mais aussi toutes les composantes de l'environnement. C'est pourquoi, on considère que la cause principale de cette augmentation d'incidence est liée à l'environnement. L'un des cancers dont l'incidence a augmenté considérablement durant ces 50 dernières années est le cancer colorectal (CCR) [1]. En 2000, une étude épidémiologique a évalué la part de l'inné et de l'acquis dans le risque de survenue d'un CCR à partir d'une cohorte de 9512 paires de jumeaux dans 3 pays scandinaves [2]. Dans cette étude, il existait une augmentation du risque de CCR chez les sujets dont le jumeau était atteint. Néanmoins, l'hérédité n'expliquait que 35 % de cette augmentation de risque alors que les facteurs environnementaux non partagés expliquaient 60 % de cet effet.

L'influence de l'environnement a également été soulignée par l'étude des populations migrantes. Ainsi, l'incidence du CCR chez les natifs africains est estimée à moins de 1 cas pour 100.000 alors qu'elle s'élève à 60 cas pour 100.000 habitants chez les africains ayant émigré aux Etats Unis [3].

Les facteurs environnementaux impliqués sont mal connus et leur imputabilité est difficile à établir en raison de leur multiplicité et de la variabilité géographique et temporelle des expositions et au cours de la vie d'un individu [4]. C'est pourquoi le concept d'exposome pour englober l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels un sujet est exposé au cours de sa vie a été suggéré [5]. L'exposome peut ainsi être catégorisé en 3 grands groupes de facteurs : externes généraux (niveau socio-économique, éducation, stress, climat, zone d'habitation, ...), généraux spécifiques (polluants, agents infectieux, radiations ionisantes, régime alimentaire, consommation médicale et de toxiques, ...) et des internes (facteurs métaboliques, hormonaux, activité physique, vieillissement, ...). A la lumière d'études d'exposome, l'aspect dynamique (temporel) est surtout considéré à travers l'étude du microbiote intestinal. Les experts ayant alerté sur la part environnementale suggèrent des possibilités pour éviter la survenue des cancers, tout au moins les plus fréquents ou les plus liés aux facteurs connus. Ici, nous n'aborderons que les facteurs alimentaires dans le cadre des facteurs généraux spécifiques.

Alimentation

Après le tabac, les trois principales causes de cancers pouvant être prévenues concernent la nutrition, incluant les boissons. Ainsi, l'alcool, l'alimentation déséquilibrée et le surpoids/obésité sont considérés responsables de respectivement 8 %, 5,4 % et également 5,4 % des cancers (*International agency for research on cancer*). Dans le cas des deux populations d'origine africaine (afro-américains natifs de et vivant aux USA et afro-africains, natifs de et vivant en Afrique) qui partagent un patrimoine génétique commun différent notamment par leur régime alimentaire avec une consommation accrue de viande rouge et de graisses insaturées, de produits sucrés et une consommation réduite de fibres alimentaires chez les afro-américaines. Ce changement de régime a pour

conséquence l'appauvrissement d'un certain nombre de métabolites comme les acides gras à chaîne courte (AGCC), les folates et la biotine et l'augmentation d'autres types de métabolites notamment les espèces sulfurées [6]. Les afro-africains présentent seulement 15 jours après le changement en faveur d'une alimentation de type américaine, un infiltrat inflammatoire au sein de la muqueuse rectale, une augmentation de prolifération cellulaire muqueuse, une baisse d'AGCC, une augmentation d'acides biliaires secondaire et une altération microbienne en faveur des bactéries pro-inflammatoires [7]. Cela souligne l'importance de la composition nutritionnelle sur la muqueuse intestinale. Le respect des recommandations nutritionnelles et celles relatives à l'activité physique, pourraient faire éviter environ près de 20 % des cancers, soit 3.500 des nouveaux cas de cancers incidents par an en France. Il est à noter qu'à la fois chez le grand public comme chez les professionnels, il existe une perception différente de la réalité de l'implication de ces facteurs dans la survenue des cancers [8]. Il faut rappeler qu'aucun aliment à lui seul ne peut être considéré comme co-carcinogène ou pro-carcinogène. Il s'agit de réunir un ensemble de caractéristiques quantitatives et qualitatives qui réunissent les conditions favorisant la survenue du cancer [9].

La contribution de l'alimentation à la carcinogénèse colorectale est sans doute le facteur de risque environnemental le mieux étudié au travers de nombreuses études épidémiologiques en population ainsi qu'au travers d'essais interventionnels [7, 10]. On peut résumer l'alimentation à une somme de macronutriments (glucides et lipides en grande partie dévolus à la balance énergétique et protéines à la balance protéique et structurelle) et micronutriments (oligo-éléments et vitamines). Ces nutriments sont soit absorbés, soit transformés en différents métabolites par nos bactéries coliques. Un déséquilibre alimentaire peut ainsi être associé à un risque accru de CCR directement comme par exemple une consommation chronique d'alcool (20-40 g/j), ou indirectement via l'activité de la

flore colique comme dans les régimes trop riches en graisses, responsables de l'obésité, trop riches en viande rouge ou en charcuterie ou carencés en fibres alimentaires, plus responsables de lésions cancéreuses. Le Tableau I résume les différents aliments et nutriments dont l'association avec le risque de CCR a été étudiée et des mécanismes proposés. Les études interventionnelles de suppléments alimentaires ou de vitamines sont néanmoins décevantes en dehors de sous-groupes présentant des carences importantes à l'inclusion. Il est à noter que beaucoup de ces facteurs diététiques se retrouvent fréquemment associés dans ce que l'on a l'habitude d'appeler le "régime occidental" dont l'association à un sur-risque de CCR a été démontrée, de même qu'à un sur-risque de mortalité par CCR et de récurrence après traitement [10-12].

Fibres alimentaires

Les fibres alimentaires non digestibles ou non-digérées subissent l'activité saccharolytique du microbiote intestinal (essentiellement *Bacteroides sp*, *Bifidobacterium sp* et *Lactobacillus sp*) aboutissant à la production d'AGCC (essentiellement acétate, propionate et butyrate) et de gaz comme le méthane, le CO₂, l'H₂ ou l'éthanol [13, 14]. Les AGCC sont également produits à partir de la putréfaction des protéines et des acides aminés. Le butyrate est considéré comme l'AGCC le plus important en physiologie et en physiopathologie digestive. Il est produit essentiellement par les bactéries du cluster IV et XIVa des *Clostridial* au sein du phylum des *Firmicutes* et notamment par *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia intestinalis* mais également par d'autres espèces bactériennes comme *Ruminococcus sp* et *Pseudobutyti vibriorumini* [15]. Les AGCC sont la principale source d'énergie de la cellule épithéliale colique [16]. On leur prête également bien d'autres fonctions notamment la modulation d'un certain nombre de voies de signalisation impliquées dans le

contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose et de façon plus large l'inflammation [10]. Ainsi, une réduction significative de la quantité de butyrate et des bactéries productrices de butyrate dans le tube digestif a été décrite au cours d'autres affections comme le diabète de type 2, l'obésité et les MICI [7, 17], c'est

à dire des conditions favorisant la survenue de CCR. Il a également été montré que l'administration de butyrate pouvait prévenir ou réduire l'intensité des colites expérimentales et le risque de développer un CCR [18].

Tableau I: Le niveau de preuve et les mécanismes suggérés sur l'imputabilité des nutriments dans le risque des cancers colorectaux

Nutriments	Evidence	Risque relatif estimé (RR)	Mécanismes possibles
Calcium	Probable	RR= 0,92 (0,89-0,95) pour 300 mg/j	Liaison aux acides gras et aux sels biliaires, diminution de prolifération cellulaire, augmentation d'apoptose, baisse d'oxydation d'ADN
Vitamine D	Incertaine	RR= 0,95 (0,93-0,98)/100 IU/j ; 0,96 (0,94-0,97)/2,5 ng/ml (6,25 nmol/l)	Effet pro apoptotique, anti-inflammatoire, inhibition d'angiogénèse
Fibres	Elevée	RR= 0,90 (0,86-0,94)/10 g/j	Régulateur de transit augmente poids de selles, dilution de co carcinogènes, réduit la capture énergétique, augmente les acides gras à chaînes courtes (AGCC) par les bactéries
Folates	Incertaine	RR= 0,99 (0,93-1,05)/100 µg/j ; 0,98 (0,94-1,03)/100µg/j	Nutriments essentiels pour méthylation d'ADN et sa biosynthèse
Vitamine B6	Incertaine	RR= 0,90 (0,75-1,07)	Limite la synthèse d'ADN et sa méthylation
Méthionine	Incertaine	RR= 0,89 (0,79-1,00)	Limite la synthèse d'ADN et module la méthylation
Vitamines A, C, E	Incertaine	RR= 0,93 (0,79-1,10) Vit A ; 0,86 (0,74-1,00) Vit C ; 0,83 (0,70-0,99) Vit E	Antioxydant, inhibition de prolifération cellulaire, pro-apoptotique, diminue l'inflammation
Selenium	Incertaine	RR= 0,81 (0,71-0,92)	Antioxydant, inhibition de prolifération cellulaire, pro-apoptotique, réduit l'inflammation
Graisse totale	Incertaine	RR= 0,99 (0,89-1,09)	Elévation d'acide biliaire, transformation en acide deoxycholic promoteur de CCR
Acide gras (Omega-3) polyinsaturé	Incertaine	RR= 0,97 (0,86-1,10)	Diminue l'inflammation via inhibition d'acide arachidonique et modulation de facteurs de transcription et d'expression génique et transduction de signal
Viande rouge et repas cuisiné	Elevée	RR= 1,16 (1,04-1,30)/100 g/j ou plus	Effet co carcinogène de l'hème-Fer, de composés nitrés, d'amines hétérocycliques (caisson). Effet pro-néoplasique de la part grasseuse
Lait	Probable	RR= 0,91 (0,85-0,94)/200 g/j	Anti néoplasique via effet de calcium, vitamine D, acide linoléique, butyrique et lactose
Fruits	Incertaine	RR= 0,97 (0,94-0,99)/100 g/j	Composés anti néoplasiques, tels folates, vitamines, fibres, minéraux et acide flavonique réduisant les adipocytes
Légumes non féculants	Incertaine	RR= 0,98 (0,96-0,99)/100 g/j	Composés anti néoplasiques, tels folates, vitamines, fibres, minéraux, et acide flavonique réduisant les adipocytes
Grains entiers	Elevée	RR= 0,83 (0,78-0,89)/3 par j	Propriétés anti oxidantes, pré fibres, augmentent le niveau d'insuline et diminuent l'insulino résistance

La liste des aliments et nutriments potentiellement impliqués dans la carcinogénèse colorectale a été adaptée des références [9, 10]

Viande rouge et charcuterie

Une consommation de viandes et charcuteries supérieure aux repères actuels (moins de 500 g par semaine de viandes, hors volailles et moins de 150 g par semaine de charcuteries) augmente le risque de CCR [10] (Tableau I).

La viande rouge et la charcuterie contiennent un vaste échantillon de substances carcinogènes et sont désormais reconnues par l'OMS comme un facteur associé à l'augmentation du risque de CCR [20]. En premier lieu, la dégradation de la viande rouge par le microbiote intestinal est responsable de la formation de nitrosamines, de composés phénoliques (phénols et p-cresol), d'acides gras à chaînes ramifiées et d'acides aminés aromatiques portant un noyau indol [10]. D'autres carcinogènes sont également libérés par la cuisson de la viande rouge ou par des phénomènes de décarboxylation bactérienne comme les amines hétérocycliques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Enfin, la dégradation de la viande rouge est responsable de la libération d'acides aminés sulfurés qui favorisent la croissance des bactéries sulforéductrices et la formation d' H_2S avec pour conséquence une inhibition de la synthèse de mucine, de la production de butyrate, de la cytochrome-c oxydase et de la croissance des bactéries méthanogènes et de l'augmentation des phénomènes de méthylation de l'ADN [10].

Régime hyperlipidique

L'influence des régimes hyperlipidiques sur le risque de CCR repose sur des données épidémiologiques anciennes. Ces données ont néanmoins été remises en cause par plusieurs études épidémiologiques et une méta-analyse ne retrouvant pas de tel lien [10, 20]. Les mécanismes incriminés font habituellement appel aux acides biliaires et au microbiote intestinal. En effet, les régimes hyperlipidiques entraînent une augmentation de l'excrétion d'acides biliaires totaux ainsi que des

acides biliaires secondaires sulfurés et modifie la composition du microbiote intestinal [21]. Au delà des acides biliaires, il semble qu'il faille distinguer les acides gras polyinsaturés ω -3 et ω -6. Ainsi, les ω -3 présentent une action anti-inflammatoire dans plusieurs modèles expérimentaux. Au cours de la polypose adénomateuse familiale (PAF), il a été montré qu'une supplémentation en ω -3 à hauteur de 2 g/jour pendant 6 mois permettait de réduire l'incidence des polypes et leur taille (Tableau II). Les données épidémiologiques sont contradictoires et pourraient suggérer un effet différentiel suivant le site anatomique, et les caractéristiques du microbiote intestinal [10].

Ce dernier est à la fois un milieu adaptatif au régime alimentaire et à son tour peut augmenter la capture énergétique responsable d'augmentation de poids ou d'obésité. Au demeurant, il existe un chauveauchement entre la dysbiose liée au cancer et celle liée à l'obésité. Cela signifie que non seulement l'apport calorique supérieur à la dépense énergétique quotidienne (activité physique) contribue à la survenue du cancer (Tableau II), mais

Tableau II : Risque relatif (RR) de cancer selon le poids [10]

Localisation	RR [Augmentation IMC de 5 kg/m ² (95 % IC*)]
Endomètre	1,50 (1,42-1,59)
Adénocarcinome de l'oesophage	1,48 (1,35-1,62)
Foie	1,30 (1,16-1,46)
Rein	1,30 (1,25-1,35)
Vésicule biliaire	1,25 (1,15-1,37)
Estomac (cardia)	1,23 (1,07-1,40)
Bouche, pharynx et larynx	1,15 (1,06-1,24)
Sein (après la ménopause)	1,12 (1,09-1,15)
Pancréas	1,10 (1,07- 1,14)
Prostate (au stade avancé)	1,08 (1,04-1,12)
Ovaire	1,06 (1,02-1,11)
Côlon- rectum	1,05 (1,03-1,07)
Sein (avant la ménopause)	0,93 (0,90-0,97)

IC* : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle

aussi que le microbiote s'adapte aux habitudes alimentaires [22]. Le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité, selon un niveau de preuve élevé (Tableau II), est augmenté par la sédentarité (le temps d'écran), les boissons sucrées, la restauration de type "fast-food" et un régime alimentaire de type occidental [7]. À l'inverse, ce risque est diminué par la marche, l'activité physique d'endurance d'intensité modérée à élevée, les aliments contenant des fibres et un régime alimentaire de type méditerranéen. Au-delà des mécanismes biochimiques et métaboliques, l'altération durable du microbiote peut contribuer à des modifications épigénétiques, favorables ou défavorables, elles mêmes responsables d'accélération du processus carcinogène ou de protection [23].

Conclusion

L'environnement impacte le comportement de notre corps et de nos cellules. Il impacte aussi le comportement d'un nombre plus important de micro-organismes que les cellules de notre corps. De nombreuses modifications d'ordre épigénétiques sont adoptées par nos cellules mais aussi par ces micro-organismes en guise d'adaptation. C'est à dire que la prévention en général et via l'alimentation en particulier, doit tenir compte de ces inter-relations et du caractère durable de nos habitudes. Ainsi, un retour à la consommation plus importante de fibres végétales et à une réduction de consommation de viande, graisses et produits sucrés de façon durable permet d'éviter un nombre important de cancers auxquels nous sommes exposés.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt relatif aux produits alimentaires.

Points essentiels

- Le mode de vie conditionne la survenue des maladies telles que le cancer. L'alimentation est le premier volet dans ce mode. Il faudra manger moins, réduire les produits sucrés, la viande rouge et apporter plus de fibres végétales.
- L'activité physique (dépense énergétique) quotidienne est le deuxième volet et doit venir compenser l'excédent énergétique provenant du mode de vie.
- Nos bactéries (microbiote) s'adaptent telle une matière plastique à notre mode de vie.
- Au bout d'un certain nombre d'années d'adaptation à un mode de vie, les bactéries recrutées par phénomène adaptatif, agissent pour leur propre compte pour imprimer la genèse de certaines maladies émergentes (diabète, cancer, maladies inflammatoires chroniques).

Références

1. Liebermann et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-57.
2. Lichtenstein et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343(3):78-85.
3. O'keefe et al. J Nutr. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans?. 2007;137(1 Suppl):175S-182S.
4. Heavey PM et al. Colorectal cancer and the relationship between genes and the environment. *Nutr Cancer*. 2004;48:124-41.
5. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24-32.

6. O'keefe et al. Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk. *J Nutr.* 2009;139:2044-8.
7. O'Keefe SJ et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2014;6:6342.
8. Cogordan C et al. Alcool et cancer : comportements, opinions et perceptions des risques. *Santé publique.* 2018:16.
9. World cancer research fund et al. Diet, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Continuous update project expert report. 2019.
10. Song et al. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1244-6.
11. Song M et al. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1244-60.e16.
12. Kim MK et al. Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005;115(5):790-8.
13. Walker AW. PH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl environ microbiol.* 2005;71(7):3692-700.
14. Louis P et al. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294(1):1-8.
15. Chen et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One.* 2012;7(6):e39743.
16. Hamer et al. The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):104-19.
17. Tilg H et al. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513-21.
18. Irrazábal et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell.* 2014;54(2):309-20.
19. World cancer research fund international et al. Colorectal cancer. Report. 2011. Disponible sur : <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf>
20. Liu L et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer ? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr.* 2011;50:173-84.
21. Schulz MD et al. High fat diet mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature.* 2014;514(7523):508-12.
22. Yatsunenko T et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
23. Sobhani et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *PNAS.* 2019;116(48):24285-95.