

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 151

ALIMENTATION ET CANCERS DIGESTIFS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Mouna LYOUSSI

Née le 10 Septembre 1986 à El-Jadida

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancers digestifs – Alimentation.

JURY

Mr. A. BENKIRANE

Professeur en Gastro-Entérologie

Mr. M. ICHOU

Professeur d'Oncologie Médicale

Mr. M. RABHI

Professeur en Médecine Interne

Mr. K. SAIR

Professeur en Chirurgie Viscérale

Mr. H. SIFAT

Professeur en Radiothérapie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الَّذِي خَلَقَنِي فَهُوَ يَهْدِينِ وَالَّذِي هُوَ يُصْعِمُنِي وَيَسْقِينِ وَإِذَا
مَرَضْتُ فَهُوَ يَشفِينِ وَالَّذِي يُمِيتُنِي ثُمَّ يُحْيِينِ وَالَّذِي
أَصْمَعُ أَنْ يَغْفِرَ لِي خِصِيَّتِي يَوْمَ الدِّينِ رَبِّ هَبْ لِي
حُكْمًا وَالْحَقْنِي بِالصَّالِحِينَ وَاجْعَلْ لِي لِسَانَ صِدْقٍ فِي
الْآخِرِينَ وَاجْعَلْنِي مِنْ وَرَثَةِ جَنَّةِ النَّعِيمِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

سورة الشعراء: من الآية 78 إلى الآية 85



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|--|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|---|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUHA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| 84. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 85. Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |

86. Pr. BENSOUDA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUDAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAoui Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 146. Pr. BENAZZOuz Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid
- 164. Pr. BELMAHI Amin
- 165. Pr. BOULANOuar Abdelkrim
- 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANY Azzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*
240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

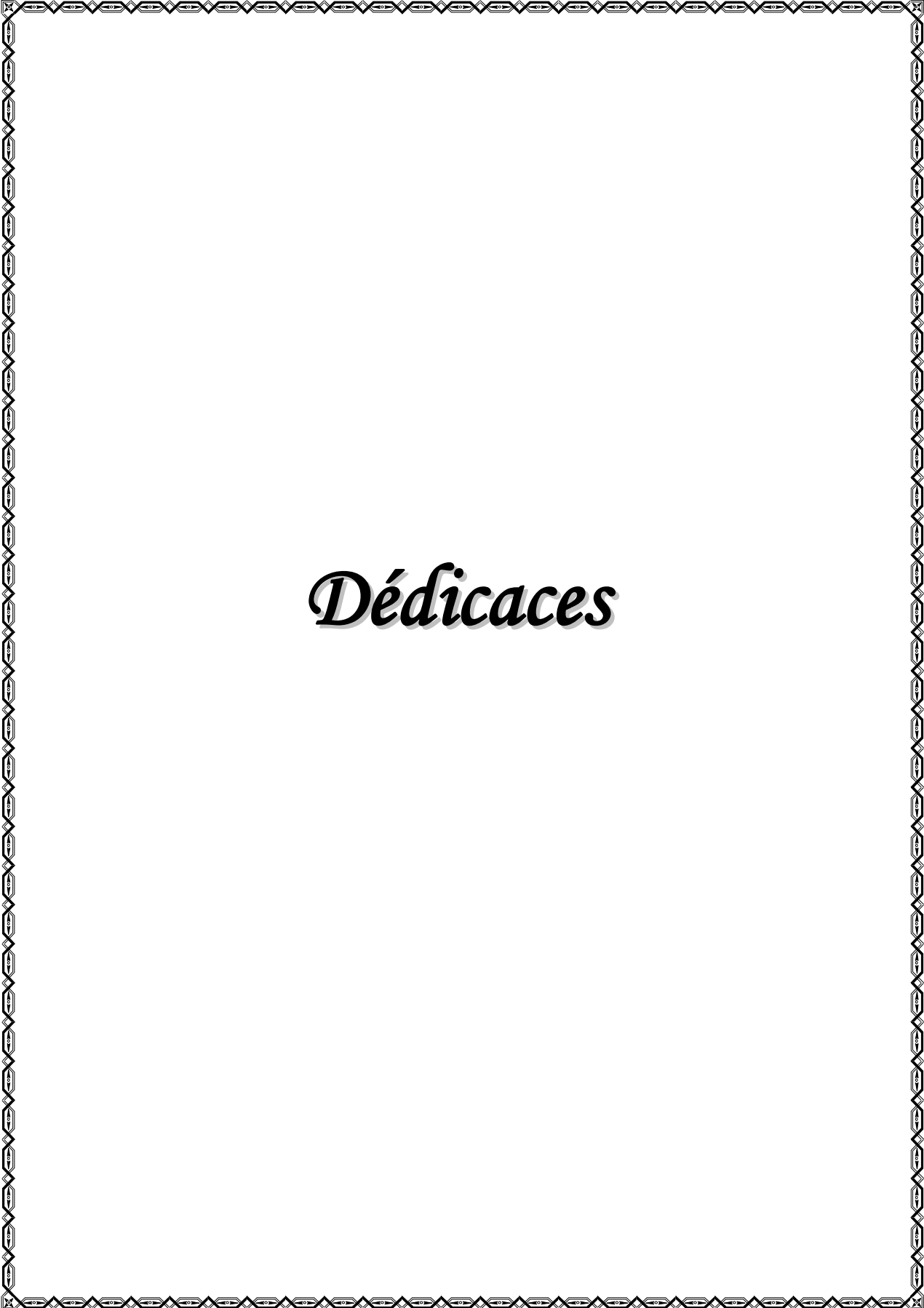
Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

Dédicaces

Je dédie ce travail à Allah, le Tout Puissant, le très miséricordieux et son Prophète (SAW – Paix et Salut sur lui), pour m'avoir guidé dans le bon chemin et m'avoir donné le courage et la santé nécessaire pour mener ce travail. Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde

A la mémoire de ma mère

Kharrafi Khadija, paix à ton âme.

J'aurai bien aimé que tu sois parmi nous pour nous partager ce bonheur.

Ce travail est sans doute le fruit de tous les sacrifices que tu as consenti de ton vivant. En effet, tu as été pour moi une source intarissable d'affection et de tendresse, un exemple de courage et de persévérance et d'honnêteté dans l'accomplissement du travail bien fait. Tu m'as appris le sens de l'honneur, de la dignité et de la justice. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de me rendre digne de tes conseils et d'honorer ta mémoire. Que Dieu te réserve sa démente à sa bien large miséricorde et t'accueille en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints. Amen !

A mon père

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à juste valeur mon estime, mon dévouement, mon respect, ma considération et ma reconnaissance pour la patience et les innombrables sacrifices que tu as consentis pour mon instruction, mon soutien et mon bien-être.

Tes bénédictions m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie,

Ta satisfaction restera toujours mon but

Puisse Dieu t'en récompenser, te garder en bonne santé et te procurer une longue

vie que je puisse combler à mon tour.

A ma très chère sœur Kamar, Son Mari Najib

En témoignage de la profonde affection, l'indéfectible attachement qui nous lie, et ma reconnaissance pour vos soutiens et vos encouragements sans limite. Aucun mot ne saurait vous révéler le grand remerciement que je vous dois.

J'implore le Tout Puissant qu'Il vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et de prospérité, vous procure longue vie et vous garde unis.

A mon cher frère Khalid, sa femme Nisrine

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

Puisse Dieu vous procurer la santé, la réussite et beaucoup de bonheur.

A mon cher frère Karim

Tu es mon exemple de courage et de droiture. Tu as fait de mon avenir ta préoccupation. Tu es pour moi le frère, l'ami, le guide et le conseillé.

Tu m'as toujours encouragée même quand j'avais les nerfs à fleur de peau...

Aucun mot ne saurait exprimer toute l'affection et tout l'amour que je te dois.

Que Dieu le tout puissant te protège et t'offre un avenir plein de succès, bonheur et santé.

A mes neveux : Ali, Simohammed Hamza, Mehdi, Oualid

Je vous adore

A mes Oncles ; mes tantes, mes cousins et cousines

Veillez tous, chacun avec son nom, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'aimabilité avec laquelle vous m'avez entourés.

Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.

A Abdessamad

Merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir rendu pleines de choses faciles. Puisse Dieu nous unir à jamais...

A mes amies et amis :

*Karima et Fatimazohra Elabdi, Karima Magouh, Soukaina, Sahar,
Laila, Fatima, Najwa, Hanane, Samira, Souaad, Asmae*

Youness, Mustapha, Amine, Chakir, Omar, Ilyass, Mouhcine, Anass

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous mes amis,

A tous ceux que j'aime

A toute ma promotion : 2004 /2011

*A tous les enseignants qui ont participé à ma formation depuis que j'ai
commencé mes études*

*A toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me
conseiller, m'encourager ou simplement me sourire.*

A tous que j'ai omis de citer

A tous les malades atteints du cancer

*Que Dieu soit avec vous et vous procure le souffle et la patience
pour combattre cette maladie.*

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

Remerciements

A notre Maitre et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Benkirane Ahmed
Professeur en gastro-entérologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce travail.

Nous avons apprécié votre gentillesse, votre simplicité et l'accueil que vous nous avez réservé.

Veillez accepter, cher Maitre, le témoignage de notre gratitude, notre considération et notre profond respect

A notre Maitre et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Ichou Mohammed
Professeur d'oncologie médicale

Nous avons eu le grand plaisir à travailler sous votre direction, nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie.

Votre sérieux et votre rigueur de travail, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une grande admiration.

Veuillez accepter, cher Maitre, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A notre Maitre et Juge de Thèse

Professeur Rabhi Monsef

Professeur en médecine interne

*Nous vous remercier vivement de l'intérêt que vous avez bien voulu
accorder à notre travail en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.*

*Votre enseignement clair et précis, votre compétence pédagogique,
vos qualités humaines et votre modestie nous ont énormément marqué.*

*Veuillez accepter ce travail en gage de notre estime, de notre
profond respect, et de notre profonde gratitude.*

A notre Maitre et Juge de Thèse

Professeur Sifat hassan

Professeur en radiothérapie

Nous sommes très touchés et reconnaissant de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez accepter, cher Maitre, l'assurance de notre estime et notre profond respect

À notre Maître et Juge de Thèse

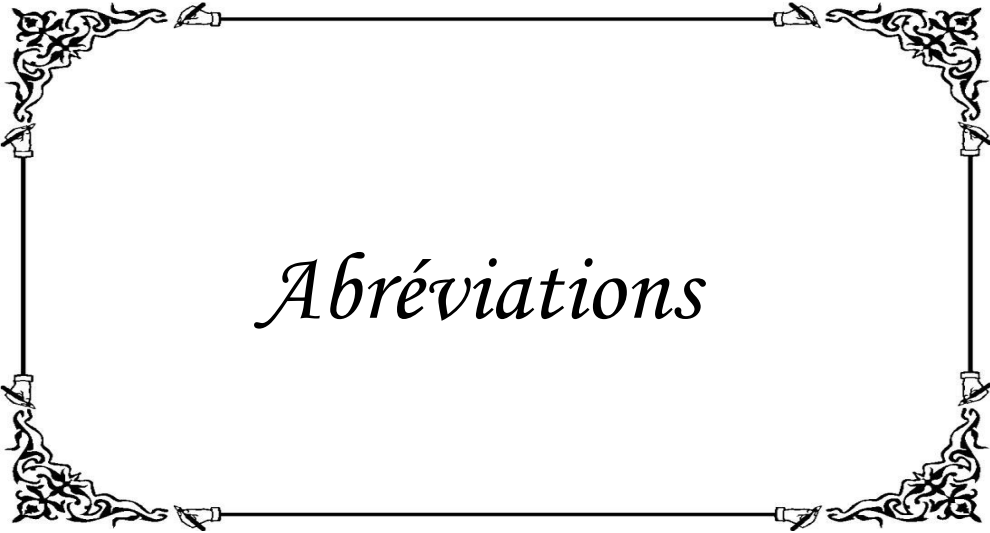
Professeur Sair Khalid

Professeur en chirurgie viscérale

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

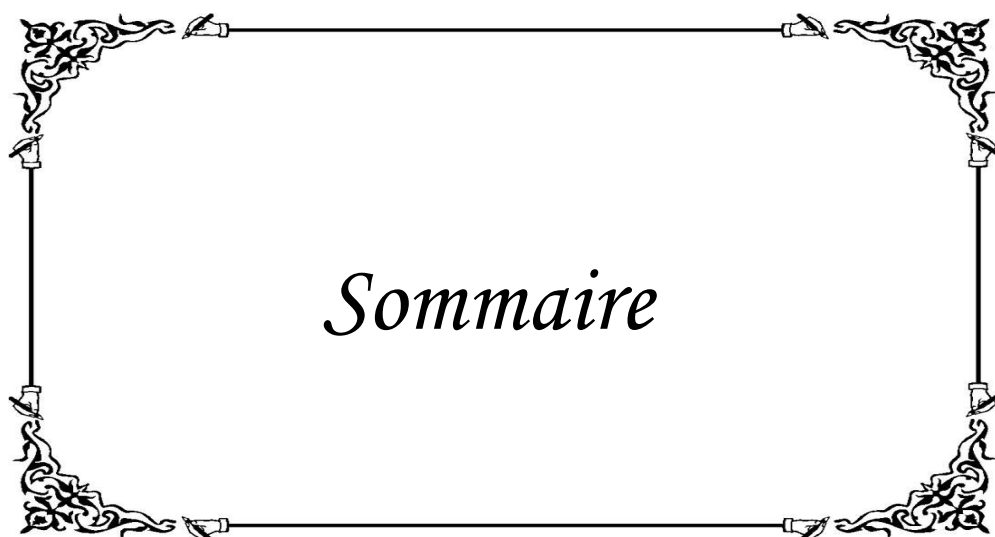
Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.



Abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AESA	: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
AICR	: American Institute for Cancer Research
CDK	: Cycline Dépendent Kinase
CHC	: Carcinome Hépto-Cellulaire
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
DJA	: Dose Journalière Admissible
DSE	: Dose sans Effet
FAO	: Food and Agriculture Organization
HAP	: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAPC	: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques chlorés
HHV	: Herpès Human Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HTLV	: Virus T-Lymphotropique Humain
IAV	: Institue Agronomique et Vétérinaire
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IL	: Interleukine

IMC	: Indice de Masse Corporelle
JECFA	: Joint FAO Expert Comité on Food Additives
NASH	: Hépatite Stéatosique Non Alcoolique
OGM	: organisme génétiquement modifié
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
RECRAB	: Registre des Cancers de Rabat
RNS	: Reactive Nitrogen Species
ROS	: Reactive Oxygen Species
THF	: tétrahydrofolate
TNF	: Tumor-Necrosis Factor
VADS	: Voies Aéro-Digestives Supérieures
WCRF	: World Cancer Research Fund

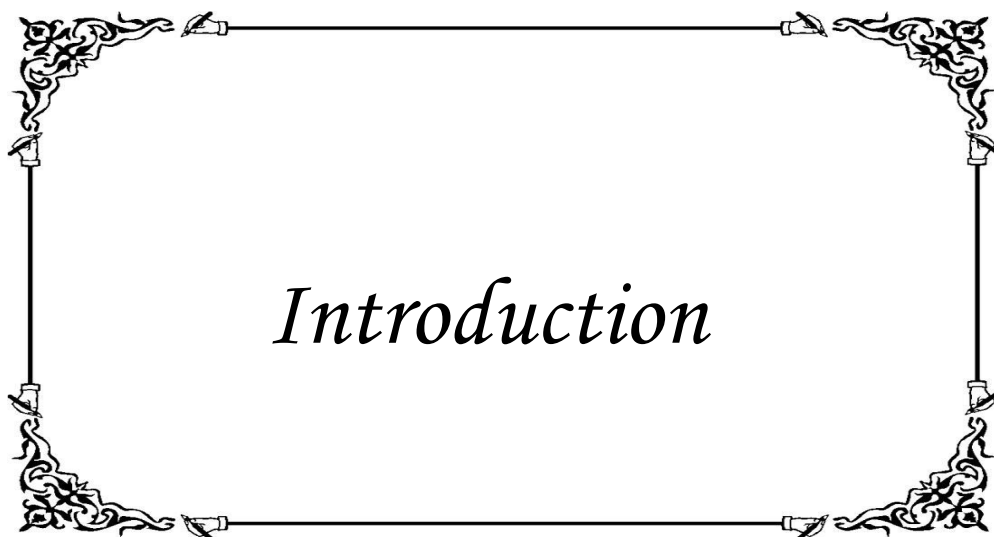


Sommaire

INTRODUCTION	1
GENERALITE	4
I-VARIATION DE L'ALIMENTATION AU COURS DES AGES	5
II-MECANISMES GENERAUX DE LA CANCEROGENESE	6
A-L'initiation tumorale :	7
B-La promotion tumorale :	8
C-La progression tumorale :	9
D-Evolution des cancers.....	10
III-IMPLICATION DES GENES DANS LA SURVENUE DU CANCER...	12
A-Les oncogènes :	13
B-Les gènes suppreseurs :	16
IV-CONCEPTS EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES FACTEURS	
CANCEROGENES	20
A-Historique :	20
B-Les données épidémiologiques actuelles	20
C-Les facteurs de risques du cancer :	23
1-Les facteurs de l'environnement :	24
2-Les facteurs liés au mode de vie :	27
V-MOTIFS DE NOTRE TRAVAIL	30
ALIMENTATION ET CANCERS DIGESTIFS	31
I- CANCER DE L'ŒSOPHAGE	32

II- CANCER DE L'ESTOMAC.....	33
III- CANCER DU PANCREAS.....	35
IV- CANCER PRIMITIF DU FOIE.....	36
V- CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE	37
VI- CANCER DE L'INTESTIN GRELE.....	37
VII- CANCER COLORECTAL.....	38
CANCEROGENESE D'ORIGINE ALIMENTAIRE.....	39
I- LES AMINES HETEROCYCLIQUES (AH)	40
II-LES MYCOTOXINES.....	43
III- L'ALCOOL	48
IV- LES ADDITIFS ALIMENTAIRES	58
A-Les colorants.....	58
B-Les pesticides.....	61
C-Les édulcorants	67
D-Les nitrates.....	69
E-Les aliments fumes.....	71
V- LES DIOXINES	76
VI- LES ORGANISMES GENETIQUEMENT MODIFIES	78
VII- LES LIPIDES ALIMENTAIRES	81
VIII- LE SEL ET LES SALAISONS	85
ALIMENTS PROTECTEURS DU CANCER.....	87

I-LES FIBRES ALIMENTAIRES	90
II-LES VITAMINES ET MICRONUTRIMENTS ANTIOXYDANTS.....	93
A-Vitamine C.....	96
B-Vitamine E	98
C-Vitamine A.....	99
D-Le sélénium.....	102
III-LE CAFE ET LE THE	104
IV-LES FOLATES	108
V-LES PRE- ET PRO-BIOTIQUES	111
PERSPECTIVES D’AVENIR ET ESSAIS DE PREVENTION.....	113
I-LA SUPPLEMENTATION ALIMENTAIRE PAR LES MICRONUTRIMENTS	114
II-MODIFICATION DES HABITUDES ALIMENTAIRES	114
CONCLUSION.....	116
RESUME.....	120
BIBLIOGRAPHIES.....	124
LISTE DES FIGURES	147
LISTE DES TABLEAUX	149



Introduction

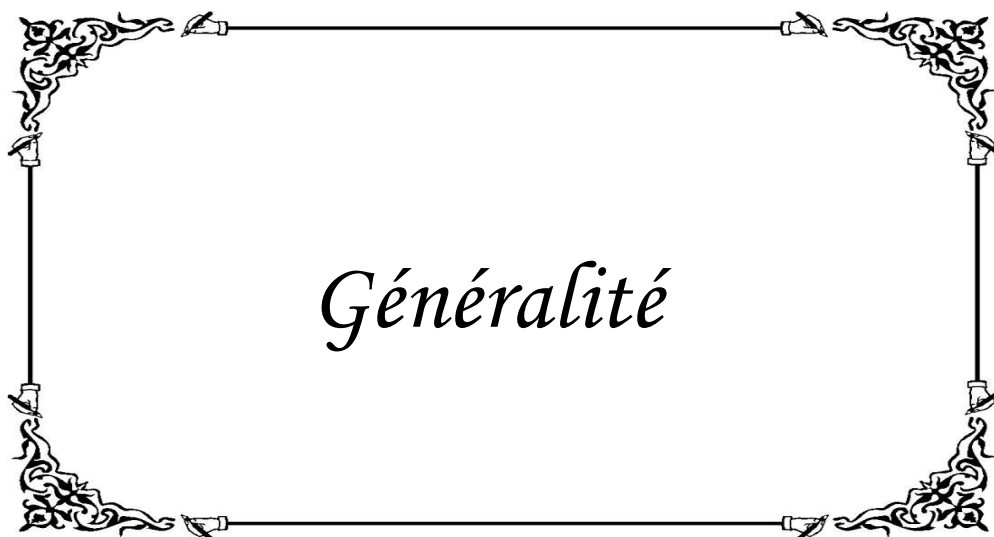
«Que ton aliment soit ton remède», ainsi disait Hippocrate dans le 5^{ème} siècle avant J-C.

Cette recommandation n'a jamais été autant d'actualité puisqu'il est désormais établi que l'alimentation joue un rôle important dans l'augmentation de la fréquence de certaines pathologies, comme les troubles cardiovasculaires, le diabète, l'obésité et le cancer.

Dans le monde, les cancers digestifs représentent un problème majeur de santé publique par leur fréquence et leur gravité. La responsabilité de l'alimentation dans le développement de ce type de cancers spécialement celui de l'appareil digestif, est aujourd'hui un fait qui paraît bien établi.

En effet, l'alimentation intervient dans la cause de plusieurs cancers fréquents, et serait également susceptible d'en influencer le pronostic. Ainsi une consommation insuffisante de fruits et légumes, la sédentarité, le surpoids, l'excès calorique, l'excès de glucides raffinés, la consommation importante de charcuteries et de graisses animales sont des facteurs fréquemment associés aux cancers colo-rectaux. L'effet protecteur de l'acide folique est modulé par le polymorphisme du méthylène tétrahydrofolate réductase. Le rôle des fibres, du calcium et des vitamines antioxydantes est débattu. Le cancer de l'estomac est lié à la consommation de sel et salaisons, responsable de gastrite atrophique, à la consommation ou la formation de nitrites et nitrosamines, ainsi qu'à l'infection à *Helicobacter pylori*. Les antioxydants des fruits et légumes frais exercent un effet protecteur, les charcuteries et aliments grillés au feu ont un effet inverse. Le cancer de l'œsophage et des voies aérodigestives supérieures est lié à l'alcool, avec risque accru des alcools de pomme chaudière, et au tabac, et inversement lié aux consommations des fruits et légumes...

Une alimentation raisonnable variée et laissant une large place aux aliments d'origine végétale permettrait de diminuer d'au moins 30% le risque de développer un cancer, particulièrement dans les pays occidentaux.



I- VARIATION DE L'ALIMENTATION AU COURS DES AGES

Au cours de l'évolution des espèces, la disponibilité des aliments a constitué une formidable pression de sélection. Chez les primates et chez l'homme, la recherche d'une nourriture à haute valeur énergétique a conditionné le comportement alimentaire et l'activité sociale. La sélection naturelle a favorisé la prolifération des individus ayant les capacités cérébrales les mieux adaptées à leur environnement. L'alimentation de l'homme a notablement varié au cours des millénaires, notamment après l'avènement de l'agriculture il ya environ 8000 ans et après la révolution industrielle du siècle dernier.

On pourrait résumer les grands changements qui distinguent l'alimentation moderne de l'alimentation ancienne, en six éléments :

- 1) La consommation de céréales domestiques
- 2) La consommation de laits animaux et de leurs dérivés
- 3) La cuisson de nombreuses substances
- 4) La préparation des huiles
- 5) La pollution alimentaire
- 6) Le risque de carence en vitamines et en minéraux

Pendant des millions d'années, les hommes ont consommé une nourriture naturelle, analogue à celle des animaux sauvages. D'après la loi de Darwin, les enzymes et les mucines digestives, les enzymes cellulaires étaient adaptées aux diverses substances ingérées.

Toute fois, l'alimentation moderne est riche en nouvelles macromolécules, pour lesquelles les enzymes et les mucines ne sont pas adaptées. Ces enzymes s'avéreront donc souvent incapables de métaboliser correctement beaucoup de ces nouvelles molécules.

Cette situation s'est aggravée au XXème siècle. Autrefois chaque région avait une nouvelle nourriture spéciale et les produits importés étaient rares. Une adaptation partielle s'était probablement créée. Aujourd'hui on assiste à une véritable mondialisation du mode nutritionnel, ce qui aggrave les inadaptations.

L'organisme humain n'est pas capable d'assimiler n'importe quelle variété de nourriture. L'adaptation sera très longue dans certains cas, impossible dans d'autres. D'où l'intérêt de revenir à une nutrition originelle, la seule convenable pour nos enzymes et nos mucines.

II- MECANISMES GENERAUX DE LA CANCEROGENESE

La carcinogénèse peut être définie comme l'ensemble des processus qui conduisent à l'apparition d'un cancer. La première notion concernant la cancérogénèse, c'est qu'elle s'agit d'un processus multifactoriel, en raison de la multitude des facteurs cancérogènes. Les données provenant des expérimentations animales, qui permettent d'isoler les facteurs cancérogènes, ont permis de distinguer : les agents physiques (rayons X, rayons gamma et radiations UV), les agents chimiques (hydrocarbures polycycliques, amines aromatiques, nitrosamines, méthylnitroso-urées, Aflatoxines, polychlorobiphényles, métaux, fibres minérales, etc.) et les agents biologiques (virus).

Les données provenant des expérimentations animales et des observations cliniques suggérant que le processus de la cancérogénèse comporte de multiples étapes (1, 74). Les observations suivantes sont en faveur de ce concept : la première observation est l'existence d'une période de latence, c'est-à-dire entre l'exposition à un agent cancérogène et l'apparition de la tumeur. Une deuxième observation est l'existence, dans un certains organes, d'un stade précancéreux où se forment des tumeurs bénignes (polypes intestinaux, nodules hépatiques...). Alors que certaines formations vont régresser, d'autres, au contraire, vont évoluer vers la malignité, suggérant déjà la possibilité de différentes étapes.

Dès le début des années 1920, des modèles expérimentaux, dans lesquels on pouvait induire de manière expérimentale et reproductible, certains types de tumeurs, ont été développés : tumeurs cutanées induites chez les souris par des agents chimiques, cancer du sein sur des lésions d'hyperplasie bénignes induites par les œstrogènes etc.... plusieurs études menées dans ce sens ont répartie la cancérogénèse en plusieurs étapes (85,96).

A- L'initiation tumorale :

De nombreux agents tumoraux, physiques, chimiques ou viraux sont capables d'interagir avec les bases de l'ADN des cellules et de créer ainsi des lésions génomiques. Certains de ces agents cancérogènes peuvent agir directement sur l'ADN. Ce sont des cancérogénèses génotoxiques directs (nitro-urées). D'autres molécules n'ont pas d'activité cancérogène par elles-mêmes, mais doivent être métabolisées, par des systèmes enzymatiques hépatiques, en composés actifs : ce sont des cancérogènes génotoxiques indirects (aflatoxine B1). Cependant, des voies de détoxification de l'organisme peuvent éliminer ces produits.

L'initiation résulte de la formation de ces lésions génomiques qui seront transmises aux cellules filles. Les étapes d'initiation mènent à l'apparition de cellules initiées.

L'existence dans la cellule de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes) a été mise en évidence. Une mutation affectant un proto-oncogène ou les éléments régulateurs de ce gène, ou un gène suppresseur de tumeur pourrait favoriser l'expression des potentialités tumorigènes de la cellule.

Toutefois, les cellules possèdent des systèmes de défenses qui leur permettent de supprimer ces lésions génomiques, cependant dans certain cas ; les systèmes de réparation peuvent être défectueux et les lésions génomiques sont alors maintenues.

B- La promotion tumorale :

Une fois initiées, les cellules peuvent rester dans un état quiescent pendant longtemps. Une seconde étape, la promotion tumorale, permet le passage des cellules initiées de l'état quiescent à l'état prolifératif.

La définition des étapes d'initiation et de promotion est opérationnelle et repose sur les observations suivantes : si l'initiation est réalisée au moyen d'une dose unique et faible d'agent initiateur, la tumeur n'apparaît pas. En revanche si l'on administre ensuite un agent promoteur de manière répétitive, la tumeur se développe. La tumeur apparaît également si la dose de la substance initiatrice est plus forte et/ou répétée de nombreuses fois. Dans ce cas, les cancérogènes possèdent les deux types d'activité, initiatrice et promotrice. En fin, si l'agent promoteur est administré avant la substance initiatrice, la tumeur n'apparaît pas.

La promotion peut être définie comme l'étape menant à l'expression phénotypique des anomalies génétiques induites au cours de l'initiation. Des études réalisées sur des modèles expérimentaux animaux ou sur des systèmes de cellules en culture ont démontré cette activité promotrice. Ces substances pourraient agir au niveau de la membrane cellulaire, par exemple : par la production des radicaux libres oxygénés. Toute fois des mécanismes autres que des mécanismes membranaires existent.

C- La progression tumorale :

L'instabilité du génome conduit à un phénotype tumoral de plus en plus agressif qui se traduit par une plus grande hétérogénéité de la tumeur et par la capacité des cellules tumorales à envahir localement et à distance les tissus sains. Cette étape représente la progression tumorale (107).

Des facteurs d'instabilité génétique, l'intervention radionisante, de virus, d'oncogènes, la perte ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs pourraient être impliqués dans cette étape. A ce stade, la tumeur est établie.

L'invasion tumorale est l'étape qui permet aux cellules de s'échapper de leur organe d'origine pour aller infiltrer d'autres tissus et former des métastases à distance.

Les cellules d'une même tumeur ont des caractères communs, liés à l'origine tissulaire de la tumeur, et des caractères différents. L'hétérogénéité concerne leur degré de différenciation, leur antigénicité, leur caryotype, leur sensibilité aux agents anticancéreux, leur métabolisme et leur potentiel métastatique. Ainsi à l'intérieur d'une tumeur maligne primitive, il ya des sous populations caractérisées par des capacités métastatiques différentes.

D- Evolution des cancers

a. Evolution dans le temps :

Pour parvenir à un cancer, il est nécessaire d'accumuler plusieurs altérations oncogéniques ; la cellule va proliférer rapidement aboutissant à la formation d'un clone cellulaire proliférant. Bien que d'origine monoclonale, la tumeur va continuellement évoluer dans le temps, acquérant progressivement, grâce à l'avantage sélectif héréditaire apporté par chaque nouvelle altération, des capacités nouvelles de prolifération puis d'invasion et de métastases (106).

La vitesse de croissance des cancers est extrêmement variable d'un type tumoral à un autre et, pour le même type du cancer, d'un sujet à l'autre. Elle est souvent corrélée avec l'évolutivité clinique et conditionne le pronostic du cancer. Cette vitesse de croissance est liée à la cinétique de la population tumorale, qui dépend d'une part de la durée du cycle cellulaire des cellules proliférantes, d'autre part de la proportion de cellules en cycle, et enfin des pertes cellulaires survenant à chaque génération (mort par apoptose ou nécrose, exfoliation, migration).

b. Evolution dans l'espace :

L'évolution du cancer dans l'organisme se fait selon diverses modalités. Schématiquement, il existe une extension locale, une extension régionale, ganglionnaire, et une extension à distance, métastatique (107).

➤ **Extension locale :** Elle permet aux cellules cancéreuses d'envahir d'abord l'espace qu'elles ont à leur disposition, puis de franchir les différentes barrières qui cloisonnent normalement les tissus, comme les membranes basales. A partir d'une colonie cellulaire irrégulièrement sphérique, la tumeur acquiert

des formes variées en suivant les espaces intercellulaires et les plans de clivage où les cellules peuvent s'infiltrer. Cela lui donne souvent cet aspect caractéristique en pattes de crabe qui a donné son nom au cancer.

➤ **Extension à distance** : Elle se fait par voie sanguine et/ou lymphatique ou par ensemencement d'une séreuse par les cellules malignes.

La propagation lymphatique, à partir des canaux lymphatiques sous muqueux, aboutit dans un premier temps à l'envahissement des ganglions de drainage situés en aval de la tumeur, et qui jouent le rôle de filtres freinant la propagation des cellules cancéreuses. L'extension ganglionnaire se fait généralement de façon ordonnée : les ganglions sont envahis dans l'ordre de leur présence le long de l'axe vasculaire lymphatique, sans discontinuité, d'où la nécessité que l'acte chirurgical doit toujours inclure le ganglion sentinelle, sur lequel converge les voies lymphatiques drainant la tumeur, ceci dans un but d'analyse anatomopathologique et de traitement.

La propagation sanguine, plus rapide que la propagation lymphatique, par absence de relais ganglionnaires susceptibles de freiner les cellules cancéreuses. Elle aboutit à des métastases viscérales principalement hépatiques et pulmonaires.

c. Caractéristiques cellulaires associées à la fonction métastatique :

La formation de foyers métastatiques dépend également de l'interaction entre les cellules tumorales et l'hôte. Cependant ces métastases sont le résultat d'une sélection de cellules tumorales capables de franchir une série d'étapes. Ces étapes sont les suivantes :

➤ **L'échappement** : les cellules tumorales dégradent l'environnement péri cellulaires et fraichissent les membranes basales endothéliales pour pénétrer dans la circulation sanguine et/ou lymphatique. Les cellules envahissent et migrent activement dans le tissu adjacent (invasion)

➤ **La migration** : les cellules tumorales interagissent au niveau du sang circulant ou de la lymphe, avec les lymphocytes cytotoxiques, les cellules NK, les plaquettes sanguines, les lymphocytes T et d'autres leucocytes. La formation de micro embolies facilite l'arrêt dans la circulation capillaire. Enfin, les plaquettes transportent les facteurs de croissance qui peuvent être utilisés par les cellules tumorales pour initier leur prolifération au moment de l'implantation.

➤ **L'implantation** : les capillaires sanguins ou lymphatiques sont les lieux d'implantation habituels des métastases. Les capacités d'attachement sont les lieux d'implantation habituels des métastases. Les capacités d'attachement des cellules migratrices vont permettre l'arrêt et l'adhésion cellulaire.

➤ **La prolifération** : les cellules tumorales implantées stimulent la formation de vaisseaux sanguins (angiogénèse) qui apporte les nutriments nécessaires à leur prolifération. Les cellules tumorales sont capables soit d'utiliser les facteurs de croissance, soit enfin d'être autocrines.

III- IMPLICATION DES GENES DANS LA SURVENUE DU CANCER

Le développement d'une tumeur résulte de la multiplication anormale d'un clone particulier de la cellule qui dérive d'une seule cellule fondatrice. En effet, l'analyse moléculaire des tumeurs a montré que le cancer est une maladie qui

fait intervenir principalement deux catégories de gènes : les proto oncogènes et les gènes suppresseurs.

L'apparition d'un cancer nécessite la survenue de plusieurs accidents génétiques dans une même cellule qui entraînent :

- * l'activation des proto oncogènes pour devenir des oncogènes

Et/ou

- * L'inhibition des gènes suppresseurs.

A- Les oncogènes :

a-Définition :

Tout gène cellulaire appelé proto- oncogène (c-onc) est susceptible de devenir, à la suite d'une modification qualitative ou quantitative, un oncogène, c'est à dire un gène capable de conférer le phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote.

b- Fonction des oncogènes :

L'activité des oncogènes est normalement régulée de façon à ce que ces derniers se limitent à un rôle d'activateurs du cycle cellulaire dans un tissu donné et à un moment précis de la différenciation ou du développement.

Ces séquences normales ont reçu le nom de proto-oncogènes cellulaires

« c-onc » ils sont capables de devenir oncogènes s'ils subissent des altérations génétiques.

c- Rôle dans la genèse tumorale

L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale du proto- oncogène, le mode d'action dominant permet d'expliquer l'absence à ce jour de mutation germinale au niveau des proto- oncogènes.

Les produits des proto-oncogènes ou oncoprotéines font partie intégrante de la signalisation de la cellule depuis le signal extra cellulaire délivré par les facteurs de croissance jusqu'à la commande intra nucléaire de la réplication. On peut ainsi distinguer plusieurs classes d'oncoprotéines en suivant l'ordre logique de la signalisation cellulaire.

L'altération d'un proto- oncogène est responsable d'une modification de la fonction exercée par l'oncoprotéine ou de la régulation de son expression.

d- Les mécanismes d'activation des proto- oncogènes :

- Ils sont de quatre ordres :

1- Mutation ponctuelle :

L'exemple typique est la mutation faux-sens des gènes de la famille RAS.

2- Amplification génique :

Le nombre de copies du proto- oncogène est fortement augmentées provoquant la sur expression de l'oncoprotéine, elle touche surtout les gènes de la famille MYC souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

* Adénocarcinome gastrique × 20 c- myc

* Carcinome à petites cellules du poumon × 20 c- myc

* Rétinoblastome × 20-75 n- myc.

3- L'insertion virale :

Un virus s'insère dans ou à proximité d'un proto- oncogène activant son expression ou formant une protéine hybride exemple : Virus de l'hépatite B dans l'hépatocarcinome.

4- Remaniement chromosomique :

Les délétions aboutissent le plus souvent à une perte de fonction et peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice exemple : Activation du proto- oncogène erb B qui code pour le récepteur d l'EGF.

La translocation et formation de gène hybride par fusion de deux régions codantes exemple :

→ LMC : Chromosome philadelphie ou t (9,22) ou la fusion entre : proto oncogène c-abl du 9 et le gène Bcr du chromosome 22 ou la formation du gène chimère bcr-c-abl qui est un oncogène.

→ Lymphome de Burkitt t (8,14), (8,22) et fusion entre proto- oncogène c-myc et le gène d'une immunoglobuline IgH.

5- Les conséquences d'activation des oncogènes:

- * Stimulation de la prolifération
- * Augmentation de la synthèse du facteur de croissance (PDGF)
- * Augmentation de la synthèse du récepteur du facteur de croissance.
- * Augmentation de la synthèse des protéines transductrices.
- * Augmentation de la synthèse du facteur de transcription.

B- Les gènes suppresseurs :

a- Fonction des gènes suppresseurs :

Ces gènes sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leur altération peut contribuer au processus tumorigène. Ils ont la capacité d'induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

Ils ont une action cellulaire récessive : une altération des deux allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

b- Rôle dans la genèse tumorale :

Deux étapes sont nécessaires :

- * la 1ère étape : somatique (cancer sporadique) ou germinale : cancer héréditaire présence de facteurs de prédisposition.
- * la 2ème étape : somatique : atteinte du second allèle aboutit à l'émergence d'un clone de cellule transformées qui pourra donner naissance à une tumeur.

L'apparition de deux mutations somatiques dans une même cellule, au niveau d'un même gène, ne peut être qu'un événement rarissime, ce qui rend compte du caractère familial de ces tumeurs.

c- Mode d'action :

Les antioncogènes agissent principalement en phase G1/S. Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression des gènes indispensable à la phase S de synthèse d'ADN.

Les protéines de la famille E2F existent sous deux formes :

- * Forme libre active.
- * Forme complexée à la protéine RB, inactive.

La protéine RB ne fixe les facteurs de transcription E2F que lorsqu'elle n'est pas phosphorylée et donc induit un blocage de la transition G1/S.

La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexe protéique composé de :

- * Unité régulatrice : les cyclines.

- * Unité catalytique : kinases dépendants de cyclines ou CDK.

L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.

Les complexes cyclines /CDK sont eux mêmes régulés par des protéines inhibitrices (P16, P15, P21, P57...) qui agissent en se fixant sur le CDK empêchant la constitution du complexe actif.

Le gène P21, inhibiteur universel de CDK est régulé par la protéine P53 au niveau transcriptionnel, c'est un mode d'action complexe faisant intervenir des facteurs de transcription de la famille E2F, la protéine RB, complexe protéique cyclines/ CDK et des protéines inhibitrices P21.

d- Mécanisme d'inactivation du gène suppresseur :

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées, il peut s'agir de mutation, de délétions, d'insertion, d'anomalie de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs P53, P16, et RB est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers.

1- Les mutations de gènes :

- **RB1** : sa mutation entraîne le rétinoblastome si elle touche deux allèles.

On distingue deux formes :

- Rétinoblastome héréditaire, les deux yeux sont touchés avec d'autres tumeurs (ostéosarcome). Il y'a une prédisposition car le sujet naît avec une délétion 13q14 qui entraîne la perte de RB1.
- Le rétinoblastome non héréditaire, coïncidence de deux mutations et perte de 2RB1.

Chez l'adulte, les mutations du RB sont observées dans le cancer du sein ou du poumon à petite cellules.

- **P53** : il arrête temporairement le cycle de la cellule et stimule la réparation en cas d'altération de l'ADN, sa perte est décrite dans de nombreuses tumeurs solides : sein, poumon, colon.

- **P16** : CDK, mélanome malin familial.

2- Les délétions :

Elles entraînent la perte du gène suppresseur.

Exemple : * p53 localisé en 17p.

* DCC : délétion dans le cancer colique localisé en 18p.

e- Conséquences :

- Freinage de la prolifération. Exemple : RB1.
- Sauvegarde du génome. Exemple : p53, HNPCC : cancer familial colique del 5. 5
- Différenciation cellulaire WT1 dans les tumeurs wilms del 11p13.

Tableau 1 : Anomalies moléculaires rencontrées dans quelques cancers. (107)

Type du cancer	gène impliqué	Type d'altération
Cancer du sein	erb-B2 myc BRCA-1, BRCA-2	Amplification amplification délétion
Cancer du côlon	myc, myb, erb-B2	Amplification
	Ras	Mutation
	APC, DCC	Délétions
	P53	Mutation
Cancer du poumon	Myc	Amplification
	Ras	Mutation
	p53, Rb-1	Mutation
Lymphomes malins	Myc	Translocation
	bcl-2	Translocation
Neuroblastomes	N-myc	Amplification
Leucémies aiguës	K-ras	Mutation ponctuelle
Leucémie myéloïde chronique	Abl	Réarrangement

IV- CONCEPTS EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES FACTEURS CANCEROGENES

A- Historique :

C'est Ramazzini, en 1713, qui a noté une incidence importante du cancer du sein chez les religieuses.

En 1775, Pott remarqua que le cancer du scrotum est fréquent chez les ramoneurs.

Avant la première guerre mondiale, la fréquence de certains cancers a été bien corrélée avec certaines professions ; ainsi les mineurs exposés au radon faisaient plus du cancer de poumon, les radiologistes exposés aux rayons X présentaient des cancers cutanés, les ouvriers exposés à l'aniline avaient plus de risque du cancer de vessie que la population non exposée.

Entre les deux guerres mondiales, les études sur la carcinogenèse expérimentale ont connu une grande ampleur. Certains cancers étaient rattachés à des substances bien déterminées ce qui a justifié les premières mesures de prévention.

B- Les données épidémiologiques actuelles

Le cancer représente une cause majeure de décès dans le monde. En 2000, les tumeurs malignes ont été à l'origine de 12 % de quelque 56 millions de décès dans le monde. En 2008, environ 7,6 millions de décès, soit 13% de la mortalité mondiale, imputable au cancer. D'après les projections, sa fréquence pourrait encore augmenter de 50 % et on sera donc face à 15 millions nouveaux cas par an en 2020 : Le cancer est un véritable problème de santé publique.

1- Le cancer en chiffres :

Le cancer pulmonaire est le plus fréquent dans le monde avec 1,2 million de nouveaux cas par an. On trouve en suite le cancer du sein, avec un peu plus d'un million de cas, le cancer du colon ou du rectum, 940 000 cas, de l'estomac,

870 000 cas, du foie, 560 000 cas ; du col de l'utérus, 470 000 cas, de l'œsophage, 410 000 cas, de la tête et du cou, 390 000 cas, de la vessie, 330 000 cas, les lymphomes non hodgkiniens, 290 000 cas, les leucémies, 250 000 cas, le cancer de la prostate ou du testicule, 250 000 cas, du pancréas, 216 000 cas, de l'ovaire, 190 000 cas, du rein, 190 000 cas, de l'endomètre, 188 000 cas, du système nerveux, 175 000 cas, les mélanomes, 133 000 cas, le cancer de la thyroïde, 123 000 cas, du pharynx, 65 000 cas et la maladie de Hodgkin, 62 000 cas.

Les trois formes de cancer les plus mortelles sont aussi les plus courantes : le cancer pulmonaire est responsable de 17,8 % des décès par cancer, le cancer de l'estomac de 10,4 % et le cancer du foie de 8,8 %.

Les pays industrialisés connaissant les taux les plus élevés de cancer sont les suivants : Etats-Unis d'Amérique, Italie, Australie, Allemagne, Pays-Bas,

Canada et France. Les pays en développement enregistrant les taux les plus faibles se trouvent en Afrique du Nord, en Asie du Sud et en Asie orientale.

2- Le cancer au Maroc :

Les données du Registre des Cancers de Rabat (RECRAB) pour l'année 2005, indiquent que l'incidence du cancer à Rabat est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le nombre de cas de cancers attendu annuellement au Maroc serait de 30300 (hommes : 15700 ; femme : 14600)

(tableau 2). Le risque cumulé entre 0 et 74 ans est de 15% chez les hommes (un homme sur 7) et 11,6% chez les femmes (une femme sur 9).

Tableau 2 : Incidence et nombre de cancers attendus annuellement pas sexe (RECRAB, 2005)

	Incidence brute	Incidence standardisée sur pop mondiale	Incidence standardisée sur pop marocaine	Nombre de cas attendus annuellement
Globale	120,5	121,9	100,4	30275
Homme	125,5	132,9	104,8	15677
Femme	115,9	112,2	96	14598

➤ **Chez le sexe masculin :**

Selon le RECRAB, le cancer digestif est plus fréquent, de telles sortes que le cancer de l'estomac est classé au 5ème rang.

➤ **Chez le sexe féminin :**

Chez la femme, les cancers gynéco-mammaires sont plus fréquent, ils représentent à eux seuls 55% des cancers chez la femme.

**Tableau 3 : Les sept premières localisations du cancer (les deux sexes)
(RECRAB, 2005).**

Position	Localisation	Fréquence	Incidence brute	Incidence standardisée sur pop mondiale	Incidence standardisée sur pop marocaine	Nombre de cas annuellement
1	Sein (F)	16,6	38,8	35,8	30,6	4658
2	Poumon	11,4	13,7	14,1	11,1	3402
3	Prostate (H)	8,4	20,9	23,3	17,9	2675
4	Col utérin (F)	6,7	15,6	15,4	12,3	1877
5	LNH	4,2	5,1	5,1	4,6	1406
6	Vessie	4,5	5,4	5,9	4,4	1360
7	Estomac	3,9	4,7	4,9	3,9	1164

Par ailleurs, l'incidence d'autres cancers, notamment colorectaux ainsi que les hémopathies malignes, reste inférieure à celle observée dans les pays développés.

C- Les facteurs de risques du cancer :

Au-delà des chiffres, le cancer est d'abord et avant tout une tragédie humaine qui emporte avec elle les gens précieux qui nous entourent, qui prive de jeunes enfants de leur mère ou qui laisse une blessure incicatrisable aux parents terrassés par la mort de leur enfant. Non seulement le cancer emporte avec lui

les vies humaines qui nous sont chères, mais en plus il installe un doute sur notre capacité de le vaincre (Béliveau et al, 2005).

En examinant les causes responsables du développement de cette maladie, on note qu'une minorité de cancers est causé par des facteurs qui échappent vraiment à notre contrôle. Par exemple, *les facteurs héréditaires* sont une cause importante de cancers mais ne jouent cependant pas le rôle capital : les études réalisées jusqu'à présent, notamment celles sur les jumeaux identiques, indiquent qu'un maximum de 15% des cancers sont causés par des gènes défectueux, transmissibles par l'hérédité. L'exposition à *la pollution de l'air et de l'eau*, de même qu'aux *résidus de pesticides*, représente à peine 2% des cas de cancers (Béliveau et al, 2005).

Donc, globalement, les facteurs difficilement contrôlables, qu'ils soient d'origine héréditaire, environnementale ou viral, sont responsables d'environ 30% de tous les cancers.

A l'inverse, plusieurs facteurs directement liés *au mode de vie* des gens (comme *le tabagisme*, *La sédentarité*, *l'obésité*, *la composition du régime alimentaire* et *l'usage modéré d'alcool* et de *stupéfiants*) sont la cause directe du développement d'environ 70% des cancers (Béliveau et al, 2005).

1- Les facteurs de l'environnement :

Les agents de l'environnement ont un rôle essentiel dans le développement des cancers acquis. Plusieurs types d'agents ont été incriminés :

a. Les radiations

Selon Joyeux (1994), certains cancers et en particulier certaines leucémies sont beaucoup plus répandues chez les sujets exposés aux radiations atomiques

(Japonais lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki) ou aux rayons X (radiologues avant la mise au point des méthodes modernes de protection). Le mélanome malin affecte beaucoup plus souvent les individus qui exposent trop longuement leurs peaux aux rayons solaires.

b. Les produits chimiques

De nombreuses substances sont considérées comme cancérigènes. Des associations (Bergeret et al, 2000) ont été mises en évidence entre :

- * Benzène et hémopathies malignes.
- * Acide chromique et cancer broncho-pulmonaire.
- * Amines aromatiques et cancer de la vessie.
- * Goudrons et cancers de la peau, du poumon et de la vessie.
- * Arsenic et cancers de la peau, du poumon et du foie (angiosarcome).
- * Amiante et cancer broncho-pulmonaire, mésothéliome de la plèvre et du péritoine.
- * Pétrole et cancer de la peau.
- * Nickel et cancers des os de la face, du poumon.
- * Oxyde de fer et cancer broncho-pulmonaire.
- * Chlorure de vinyle monomère et angiosarcome du foie.
- * Bischloromethyle éther et cancer broncho-pulmonaire.
- * Dérivés nitrés et glioblastome.

Les solvants, les organochlorés et les pesticides ont aussi été accusés. Quant au tabac, il contient de nombreuses substances dangereuses (nitrosamides,

benzopyrène, benzoanthracène, goudrons, etc.) et il favorise la survenue des cancers du poumon et de divers cancers du tube digestif.

c. Les virus :

La responsabilité des virus a été prouvée dans certaines variétés de cancer (162).

- * Le virus Epstein-Barr est impliqué dans le lymphome de Burkitt et dans le cancer du nasopharynx.
- * Certains papillomavirus, les numéros 16 et 18 surtout, augmentent le risque de cancer du col utérin.
- * Les virus des hépatites B et C favorisent le cancer du foie.
- * Le virus HTLV-1 intervient dans la leucémie T de l'adulte.
- * L'herpès virus HHV8 est incriminé dans le sarcome de Kaposi et le lymphome des cavités.
- * Les rétrovirus VIH-1 et VIH-2 peuvent se compliquer de sarcome de Kaposi, de lymphome malin non hodgkinien et de carcinome de la conjonctive.

d. Les bactéries non intestinales:

L' *Helicobacter pylori*, qui peut vivre dans le mucus gastrique, est responsable de certains cancers de l'estomac (Goodwin, 1993).

Les radiations, les produits chimiques, les virus et les bactéries non intestinales ne peuvent guère expliquer qu'un tiers des cancers acquis. Pour les deux tiers restants, il paraît logique de faire appel aux déchets bactériens et alimentaires d'origine intestinale et découlant de la nutrition moderne.

2- Les facteurs liés au mode de vie :

a. Le surpoids, l'obésité et l'inactivité physique:

Selon Latino-Martel et al (2008) l'augmentation de la corpulence est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers : oesophage, endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein (après la ménopause) et vésicule biliaire. Le pourcentage d'augmentation de risque a été estimé pour une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC. Il se situe entre 8 et 55 % selon les localisations. Dans le cas du cancer du côlon-rectum, une augmentation significative du risque est également observée avec l'augmentation de l'adiposité abdominale, que celle-ci soit estimée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanche.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les associations épidémiologiques décrites entre surpoids/obésité et augmentation du risque de cancers. Chez les sujets présentant un IMC élevé, on observe une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines : insuline, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), leptine, hormones sexuelles... Ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules. Certains mécanismes seraient communs à toutes les localisations de cancers. Par exemple, l'excès de tissus adipeux augmente la résistance à l'insuline. L'hyper insulinémie chronique résultante induit à la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération des cellules. Par ailleurs, l'obésité induit également à un état inflammatoire chronique, via l'augmentation des taux sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α .

(TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive et la leptine, qui est favorable à la prolifération cellulaire (Bergstrom et al 2001 ; Calle et al, 2003).

Il est important de prendre en compte les déterminants de la prise du poids, du surpoids et de l'obésité. En effet, l'équilibre énergétique correspond à l'adéquation entre l'apport calorique par l'alimentation et les dépenses caloriques pour le maintien des activités métaboliques de base et pour l'activité physique. Un déséquilibre dans cette équation a des répercussions sur le poids corporel (WCRF/AICR, 2007). Le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité est augmenté de manière convaincante par la sédentarité et de manière probable par les aliments à forte densité énergétique. À l'inverse, ce risque est diminué de manière convaincante par l'activité physique et de façon probable par les aliments à faible densité énergétique (Inserm, 2006).

b. Le tabagisme :

Il est depuis longtemps admis que le tabagisme est une cause importante de cancers et qu'il explique environ 30% des cas de cancers et des décès par cancers. L'exposition à la fumée du tabac augmente le risque de plusieurs types de cancer, notamment le cancer de la vessie, du col de l'utérus, du colon et du rectum, de l'œsophage, du rein, du larynx, du poumon, de la cavité buccale et pancréas.

Tous les produits actuels du tabac exposent les fumeurs à des substances chimiques pouvant provoquer le cancer. Les quantités de substances chimiques nocives auxquelles les fumeurs sont exposés dépendent du type de tabac, de la manière de fumer, de la forme du produit et de la présence ou non de filtres.

La nicotine est le composant principal qui crée une dépendance au tabac.

Les substances néfastes présentes dans la fumée de tabac et leurs produits de décomposition se retrouvent dans l'urine et le système sanguin tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Dans le corps, les substances cancérigènes peuvent s'associer à des protéines du sang et à l'ADN, et générer ainsi des mutations de gènes et des anomalies des chromosomes. Fumer peut également provoquer des changements dans le métabolisme des cellules ou des tissus, ce qui entraîne des changements dans la façon dont les substances étrangères sont décomposées par le corps (CIRC, 2002).

c. Les habitudes alimentaires :

L'alimentation est sans aucun doute à l'origine d'un très grand nombre de nos maladies: la composition des repas joue un rôle fondamental dans la prévention ou dans l'aggravation du diabète, des maladies digestives, et des affections cardio-vasculaires, ces dernières représentant la première cause de mortalité dans les sociétés industrialisées.

Il est plus que probable que l'alimentation est également hautement responsable du développement de certains cancers. L'influence de l'alimentation est encore mal connue et la législation dans ce domaine quasi nulle, même si les travaux scientifiques pointant sa responsabilité partielle sont de plus en plus nombreux et dans certains cas concordants. Une certitude au moins, des effets importants sur notre santé sont liés à nos modes de vie, nos déséquilibres alimentaires, notre surcharge pondérale.

Des changements dans les habitudes alimentaires sont nécessaires afin de faire face à l'épidémie croissante du cancer. Il convient de prendre en compte l'ensemble de processus – de la production alimentaire à la consommation –

lorsque l'on détermine le lien entre l'alimentation et le risque de développer des cancers.

Si les deux tiers des cancers sont causés par des facteurs extérieurs à nos gènes et sont plutôt reliés à nos habitudes de vie, cela n'implique-t-il pas par le fait même que nous pouvons éviter deux cancers sur trois en modifiant ce mode de vie ?

V- MOTIFS DE NOTRE TRAVAIL

Le degré d'incertitude concernant la relation entre l'alimentation et le cancer est encore très important, du fait qu'à l'heure actuelle les potentialités mutagènes et cancérogènes n'ont été correctement évaluées que pour seulement 400 des 3000 additifs et des 1200 contaminants possibles de l'alimentation.

En outre, le grand public manifeste un intérêt croissant vis-à-vis de la nutrition, notamment en ce qui concerne la prévention des cancers ou leur pronostic. Cependant des informations souvent fantaisistes circulent, il importe donc que le corps médical ait une bonne connaissance des facteurs solidement établis afin de fournir des conseils aux sujets en bonne santé, à haut risque, voir déjà atteints de cancer.

*Alimentation et
cancers digestifs*

Les cancers digestifs sont très fréquents et touchent les deux sexes indifféremment ; ils affectent principalement le tube digestif (le colon, le rectum, l'estomac et beaucoup moins l'intestin grêle et l'œsophage) ainsi que les glandes qui lui sont associées: pancréas, foie et vésicule biliaire.

I- CANCER DE L'ŒSOPHAGE

L'alcool et le tabac sont les principaux facteurs de risque des cancers épidermoïdes de l'œsophage. Certains constituants des boissons alcoolisées joueraient également un rôle propre. La consommation quotidienne de 80g d'alcool par jour multiplie par 15 le risque de cancer de l'œsophage par rapport aux non-buveurs. Il existe un effet multiplicatif du tabac, mais le rôle propre du tabac est moindre que celui de l'alcool, avec un risque relatif de 5 pour les fumeurs. Si l'alcool en lui-même n'est pas carcinogène, il a un effet promoteur par un certain nombre de mécanismes : induction d'enzymes microsomales impliquées dans le métabolisme de carcinogènes, déficits nutritionnels associés à la consommation élevée d'alcool, irritation de la muqueuse par contact direct, et contamination des boissons alcooliques par des impuretés carcinogènes. Sur le plan expérimental, l'alcool entraîne une peroxydation lipidique; il augmente le potentiel clastogénique des carcinogènes ; à concentrations élevées, il inhibe la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) lésé par des carcinogènes.

Le rôle protecteur des fruits et légumes est bien documenté (1). Une étude italienne confirme cet effet, ainsi que celui de l'huile d'olive, et un effet inverse du beurre (118). Une étude négative d'une consommation élevée de beurre, et faible de poisson frais et de fruits et légumes. L'effet protecteur des agrumes et autres fruits frais riches en vitamine C était confiné aux très gros buveurs (129).

En ce qui concerne les adénocarcinomes de l'œsophage, dont l'incidence a plus que triplé en 30ans dans les pays occidentaux, le rôle favorisant du reflux gastro-œsophagien et celui de l'obésité est bien documentés. Les facteurs nutritionnels associés seraient une alimentation riche en graisses, en particulier saturées, tandis qu'un effet protecteur est associé à la consommation de nutriments issus des végétaux, en particulier fibres, vitamine C, bêta carotène et folates (140).

II- CANCER DE L'ESTOMAC

Le rôle protecteur des fruits et légumes, et celui de la réfrigération rendant disponibles des aliments frais tout au long de l'année avec diminution de la consommation d'aliments conservés par le sel ou fumage, est convaincant ; celui de la vitamine C, des caroténoïdes, des alliacés (ail, oignon), des céréales complètes et du thé vert, est probable (1).

Le sel et les salaisons interviennent précocement dans la carcinogénèse, par la constitution d'une gastrite atrophique qui favorise l'infection à *Helicobacter pylori*, étape indispensable pour la majorité des cancers de l'estomac (151). La gastrite atrophique élève le pH gastrique et favorise la transformation des nitrates en nitrites et leur conversion en nitrosamines par les bactéries présentes en cas de pH élevé. Les hydrocarbures polycycliques (viandes et poissons au barbecue) joueraient un rôle carcinogène direct.

L'effet protecteur des fruits et légumes crus s'expliquerait par leur richesse en antioxydants. Cependant, les résultats des études d'intervention utilisant un seul antioxydant à la fois sont contradictoires. Dans une étude suédoise, un indice correspondant à la capacité antioxydante totale de l'alimentation comme

capteur de radicaux libres était inversement corrélé au risque de cancer gastrique avec une relation dose-effet plus marquée en cas de tabagisme et d'infection par *Helicobacter pylori* (2). Dans une étude cas-témoin en Uruguay, la consommation élevée de lycopène expliquait que la majorité de l'effet protecteur des fruits était indépendant (2). Les alliacés joueraient un rôle protecteur particulier, à la fois en raison de leur richesse en antioxydants, mais également en raison d'une diminution de la prévalence de l'infection à l'*Helicobacter pylori* observée chez les consommateurs d'ail (13).

Une étude a identifié six typologies alimentaires, la distribution des cas de cancer de l'estomac étant significativement différente selon les types. Le type alimentaire le plus à risque correspondait à une consommation élevée de viande et faible de fruits et légumes (24).

Il a été suggéré que le son de blé puisse inhiber la transformation des nitrites en nitrosamines. Une relation inverse significative a été observée entre consommation de fibres de céréales et risque de cancer du cardia (35).

Le tabagisme est un facteur de risque du cancer de l'estomac avec une relation dose-effet entre nombre de cigarettes par jour ou ancienneté du tabagisme (46). L'alcool pourrait augmenter le risque de cancer du cardia. L'excès de poids est un facteur de risque du cancer du cardia, mais non du corps gastrique.

III- CANCER DU PANCREAS

Le tabac est le principal facteur d'environnement associé au risque du cancer du pancréas, et serait responsable de 25% des cas. Les fumeurs ont un risque double de cancer du pancréas, et le risque est proportionnel à la durée et à l'intensité du tabagisme (57).

Les variations d'incidence très importantes entre pays plaident en faveur du rôle de facteurs alimentaires. Cependant, les résultats du nombre limité d'études, et souvent de petite taille, ne sont pas convergents. Une alimentation riche en fruits et légumes réduirait le risque de cancer du pancréas, tandis que la consommation élevée de sucre jouerait un rôle favorisant, en particulier celle de boissons sucrées chez la femme. Dans une étude prospective chez des fumeurs, une consommation élevée de folates divisait par deux le risque de cancer du pancréas par rapport aux faibles consommations (68). La même étude mettait en évidence une association positive avec une infection à *Helicobacter pylori*, ainsi qu'avec la consommation de beurre ou de graisses saturées. L'obésité androïde, mais aussi la grande taille (témoin possible d'une alimentation riche en protéines dans l'enfance) sont associées à un risque accru de cancer du pancréas, tandis que l'activité physique est associée à une diminution de risque (71). L'association entre consommation d'alcool et cancer du pancréas est très controversée et vraisemblablement indirecte. Elle passerait par le biais de la pancréatite chronique, dont le facteur de risque principal est l'alcool.

IV- CANCER PRIMITIF DU FOIE

L'alcool est un facteur de risque de cancer primitif du foie dans les régions à faible risque comme l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord. L'alcool est hépatotoxique, par la génération de nicotinamide di nucléotide hydrogéné (NADH) et d'acétaldéhyde par oxydation de l'éthanol, médiée par l'alcool déshydrogénase hépatique. L'alcool induit des lésions précancéreuses, notamment la cirrhose. Elle est un cofacteur des lésions dues aux hépatites chroniques B et C, facteurs majeurs de risque de cancer. L'alcool pourrait avoir un rôle cocarcinogène. Il est capable d'induire le système de biotransformation microsomale dépendant du cytochrome P-450. Il interfère également avec au moins un mécanisme de réparation de l'ADN. L'exposition à l'éthanol augmente la capacité des oxydases mixtes à activer plusieurs carcinogènes, en particulier la diméthylnitrosamine. Ces actions de l'alcool sur le métabolisme hépatique expliqueraient son action dans la cancérogenèse du foie mais également celle d'autres organes cibles.

Le surpoids est actuellement reconnu comme un des facteurs de risque de cancer primitif du foie, soit isolément comme agent responsable de la stéathohépatite non alcoolique (NASH), soit comme facteur des virus des hépatites chroniques (72).

Le rôle de l'aflatoxine, notamment issue des moisissures de céréales et d'arachides, semble également bien documenté dans certains pays à prévalence élevée de ce type de cancer. Dans une étude dans une île chinoise, il existait une association entre adduits de l'aflatoxine, statut GSTM1 et sélénémie, mettant en évidence une association complexe entre alimentation et polymorphisme métabolique à ce niveau (73). Dans une autre étude, seuls les sujets avec le

phénotype GSTM1 nul avaient un risque accru d'hépatocarcinome en cas de consommation importante de beurre de cacahuète, notamment dans une région où les conditions de chaleur et d'humidité du stockage des arachides étaient favorables à la contamination par l'aflatoxine (75).

V- CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

Le cancer de la vésicule est un cancer assez rare dans la plupart des pays avec cependant des poches de sur incidence dans certains pays comme Chili, la Pologne, l'Inde et le Japon. Il existe peu d'études épidémiologiques de taille suffisante évaluant les facteurs de risque de ces cancers. L'analyse du World Cancer Research Fund met en évidence seulement une association possible avec l'obésité (1). En Inde, on observe une diminution de risque chez les consommateurs de légumes en particulier de légumes à feuilles vertes.

A l'inverse, les consommations importantes de poivron, bœuf, thé, piment rouge, et mouton augmente le risque (76,77). Au Chili, la consommation de piment rouge était également associée à une augmentation de risque, tandis que la consommation de fruits frais était associée à un risque plus faible (78).

VI- CANCER DE L'INTESTIN GRELE

L'association entre lymphomes ou adénocarcinomes du grêle et maladie cœliaque est classique bien que responsable d'un nombre limité de cas. En ce qui concerne les cancers non liés à la maladie cœliaque, il existe peu d'études étiologiques disponibles, mais les données suggèrent que les facteurs de risque des adénocarcinomes du grêle soient voisins de ceux mis en évidence pour le côlon.

VII- CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal est le cancer le plus directement influencé par l'alimentation. Ce dernier a fait l'objet de très nombreuses études, études cas-témoin, études prospectives et études d'intervention, essentiellement sur la prévention des adénomes colorectaux. Les études de population ayant immigrées d'un pays à bas risque de cancer colorectal comme le Japon vers un pays à haut risque comme les Etats-Unis ont mis en évidence le rôle majeur de l'environnement et surtout de l'alimentation, et la rapidité de variation des taux de cancer au cours d'une génération, suggérant que l'essentiel des mécanismes de cancérogenèse se mettent en place assez tardivement dans la vie des individus. Des études de groupes religieux (Mormons Adventistes du 7^{ème} jour) ayant des habitudes alimentaires particulières, avec des risques plus faibles que la population générale confortent l'importance majeure des facteurs alimentaires par rapport aux facteurs génétiques. La majorité des cancers colorectaux suit la filiation adénome-cancer, c'est-à-dire qu'ils sont précédés par des lésions bénignes, les polypes adénomateux. L'étude des relations entre adénomes et facteurs alimentaires permet d'éclairer la relation alimentation-cancer colorectal.

*Cancérogénèse d'origine
alimentaire*

La relation alimentation-cancer est une relation complexe. D'une part, le cancer est une maladie multifactorielle qui se déroule en plusieurs étapes, d'autre part, l'alimentation est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs de comportement et de culture, en outre notre nourriture est constituée de très nombreux micro constituants, dont chacun pouvant avoir un rôle ,soit isolément ou en synergie. Ce qui évoque la difficulté à obtenir des résultats facilement interprétables.

Le développement d'essais de génotoxicité a permis de passer en revue divers composants alimentaires, et un certain nombre d'éléments ont été identifiés comme des agents potentiels. Les facteurs d'alimentation les plus liés au cancer sont les amines hétérocycliques, les amines polycycliques aromatiques, les mycotoxines, l'alcool. D'autres agents semblent être encore sujets de controverses entre les chercheurs c'est le cas des nitrites.

I- LES AMINES HETEROCYCLIQUES (AH)

A- Formation et structure des AH

Les amines hétérocycliques (AH) sont des composés chimiques formés au cours de la cuisson des viandes, du poisson ou de la volaille, principalement si la viande est grillée à haute température ou cuite pendant longtemps (79).

Ils ont une structure hétérocyclique caractéristique et une fonction amine exocyclique. Les AH formées à haute température ($>300^{\circ}\text{C}$) sont dites mutagènes pyrolytiques, quant à celle formées à moins 300°C sont dites mutagènes thermiques (79).

Les principales amines sont le PhIP (2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo-quinoxaline), le MeIQx (2-amino-3,8diméthylimidazo-quinoxaline) et le Di-MeIQx . A l'origine, la formation des AH a été confirmée par les techniques d'isolation, purification et détermination chimique, les 3 amines représentent 60% du pouvoir mutagène de la viande cuite : alors qu'aucune amine n'a été détectée dans la viande crue (80).

B- L'action cancérigène des AH

Les expériences montrent, aussi bien chez l'animal que chez l'Homme, que les produits de type MeIQx et PhIP sont largement métabolisés avant leur excrétion. Leur métabolisme a été bien étudié, il est schématisé dans la figure ci-jointe. Le foie est le premier organe impliqué : le CYP1A2 transforme ces amines en hydroxylamines (RNHOH). Ces composés, assez toxiques, sont neutralisés par conjugaison avec l'acide glucuronique (UGT). Ces conjugués hydrophiles sont facilement éliminés dans la bile et/ou transportés dans le sang. Dans le côlon, ils peuvent être déconjugués par des glucuronidases soit coliques soit bactériennes régénérant ainsi l'hydroxylamine. Celui-ci peut ensuite être conjugué par une N-acétyl-transférase (NAT2), produisant une hydroxylamine O acétylée ; ce produit est instable et se décompose spontanément en un nitrénium très réactif, alkylant puissant, qui forme des adduits à l'ADN pouvant produire des mutations et initier ainsi un processus cancéreux (80, 81).

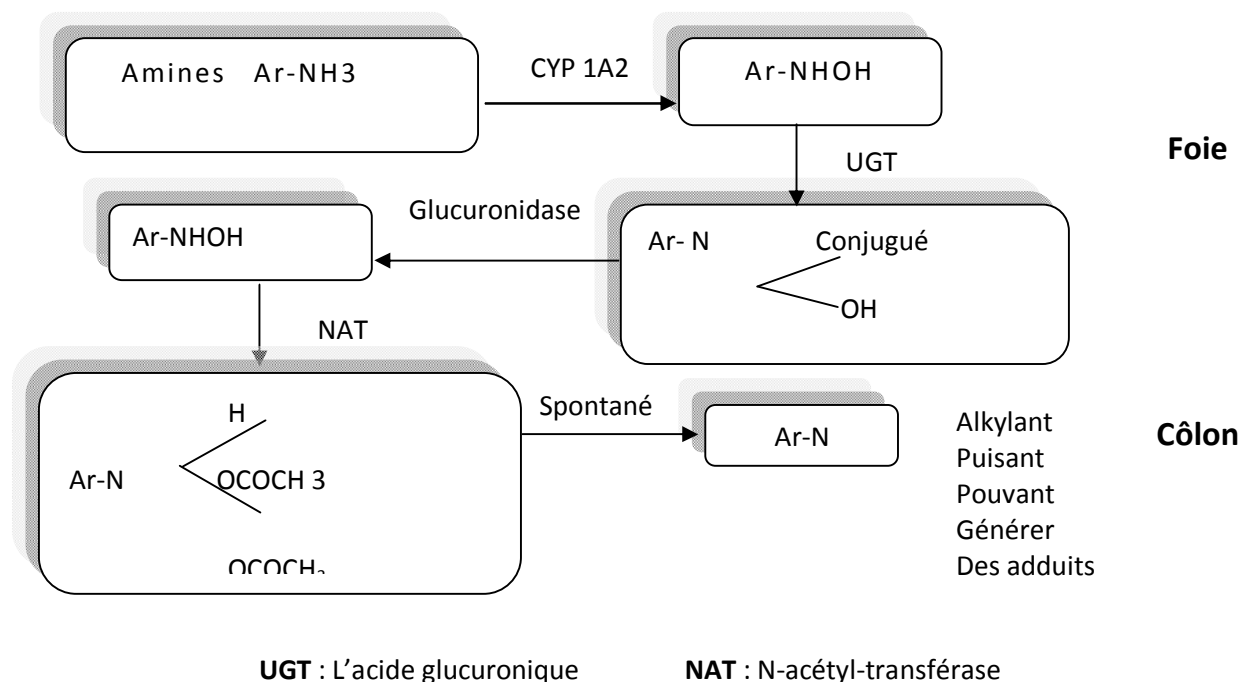


Figure 1 : Métabolisme des amines hétérocycliques (118)

Ces voies métaboliques sont en bon accord avec les résultats d'enquêtes épidémiologiques qui ont montré que la consommation de viandes très cuites, associée à une activité élevée du CYP1A2 (évaluée par un test à la caféine) et à une activité NAT2 également élevée (phénotype métaboliseur rapide) induisait un risque relatif du cancer du côlon d'environ 10 fois par rapport à une population contrôle (82,83).

En plus de leurs rôles dans la cancérogenèse colorectale, les études épidémiologiques ont parvenu aussi à trouver un lien fort entre les amines hétérocycliques et d'autres cancers, notamment le cancer du rein, de la vessie, de la prostate, du sein, de l'estomac et de l'œsophage (84, 86, 87, 88).

D'un autre côté plusieurs études ont focalisé leur intérêt sur la recherche des facteurs qui réduisent le risque carcinogène des amines hétérocycliques, la question était : Les aliments ayant un impact sur la flore colique peuvent –ils

moduler les effets génotoxiques d'une amine hétérocyclique majoritaire dans l'alimentation (MeIQx) ? En effet, les études chez les animaux ont conclu que la consommation de chou de Bruxelles a augmenté la production d'activités enzymatiques, de détoxification (NAD-quinone réductase et UDP-glucuronosyl transférase) (89). L'augmentation de ces activités enzymatiques est associée à une diminution du risque du cancer colique. Une autre étude sur les animaux, montre que les produits laitiers peuvent agir dès les premiers stades du processus cancérogène avant l'étape d'initiation (90). Ces résultats sont prometteurs dans un contexte de prévention de la cancérogenèse colique.

II-LES MYCOTOXINES

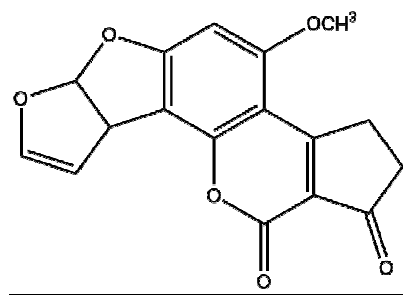
Les mycotoxines sont des contaminants naturels de l'alimentation humaine et animale, elles sont produites par les moisissures toxinogènes du genre *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Elles ont une composition chimique très variable, ce qui fait que leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques sont extrêmement variées. Plus de 400 mycotoxines sont actuellement identifiées à l'échelle internationale, elles sont produites par quelques 200 variétés de champignons toxiques. Vu leur stabilité thermique, ces substances constituent un danger potentiel pour l'homme et les animaux (91).

Parmi ces substances, seules quelques unes attirent l'attention des chercheurs. Ce sont les aflatoxines (AFs), l'ochratoxine A (OTA), la fumonisine B1 (FB1), la zéaralénone (ZEA) et les trichothécènes (déoxynivalénol (DON), toxines T-2 et HT2). Les propriétés chimiques et biologiques des mycotoxines sont diverses et leurs effets toxiques extrêmement variables. Ces effets concernent en général la cancérogénicité, la génotoxicité, la tératogénocité, la

néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et l'immunotoxicité (70). Les mycotoxines sont des métabolites capables de provoquer chez l'homme des syndromes spécifiques. Non seulement les mycotoxines sont dangereuses pour la santé du consommateur, mais elles altèrent aussi la qualité marchande des produits contaminés entraînant ainsi de fortes pertes économiques.

Le Maroc est un pays entouré par l'océan Atlantique et par la mer Méditerranéenne, caractérisé par un climat chaud et humide favorisant la croissance des moisissures dans les zones côtières abritant environ 70% de la population totale. Ces conditions climatiques sont probablement favorables pour la croissance des moisissures et la production des mycotoxines. Les premières observations relevées par Ninard et Hinterman dès 1945 à l'Institut National d'Hygiène du Maroc ont signalé une intoxication de porcs par une alimentation moisie. Cependant peu de travaux ont été entrepris pour rapporter la contamination des denrées alimentaires par les champignons toxinogènes. En effet, les premières études préliminaires faites à l'IAV Hassan II ont montré que certains produits agricoles marocains étaient contaminés par l'AFB1 et l'OTA (Tantaoui-ELaraki et al. 1994).

➤ **Aflatoxine B1 :**



Ce type d'aflatoxines est produit par les *Aspergillus flavus*.

L'aflatoxine B1 est la substance la plus cancérigène parmi les substances d'origine naturelle. En effet, l'AFB1 est classée par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer dans le groupe 1 comme un cancérogène potentiel chez l'homme et les animaux (IARC, 1993).

L'aflatoxine B1 est transformée par le CYP3A4 en un époxyde réactif qui forme des adduits à l'ADN et aux protéines activatrices.

Il a été montré que l'exposition à l'aflatoxine, confirmée par la présence d'adduits aux protéines dans le sang, était un facteur causal des carcinomes hépatocellulaires (CHC). Ce risque est largement augmenté en cas d'infection par le virus de l'hépatite B (92). Enfin, il a été retrouvé dans les tumeurs des mutations du gène P53 caractéristiques de celles qui sont produites par l'aflatoxine (93). Une étude espagnole a montré que les polymorphismes génétiques du CYP 2D6 et de la NAT2 étaient des facteurs de risque de CHC surtout chez les individus qui n'étaient pas infectés par un virus (94).

Ces résultats représentent un ensemble cohérent (exposition, activation métabolique, formation d'adduits et mutations) qui plaide en faveur d'un processus de cancérogenèse chimique où il y a interaction entre gène et environnement (alimentation).

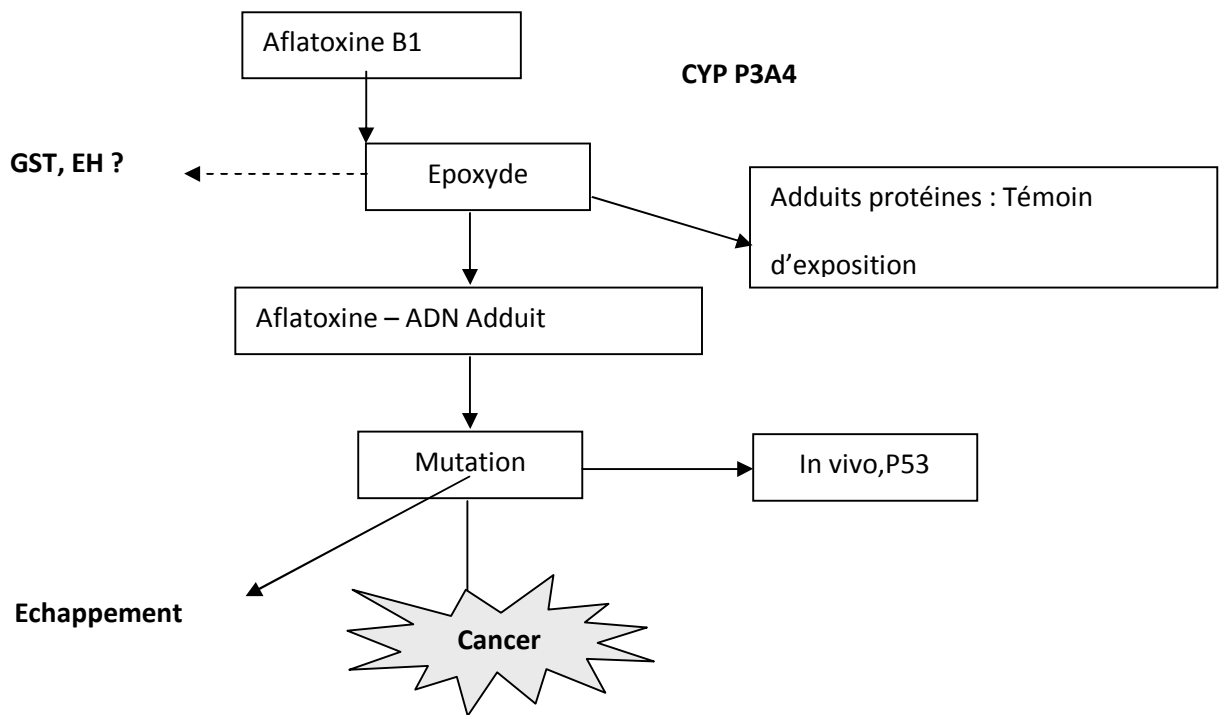
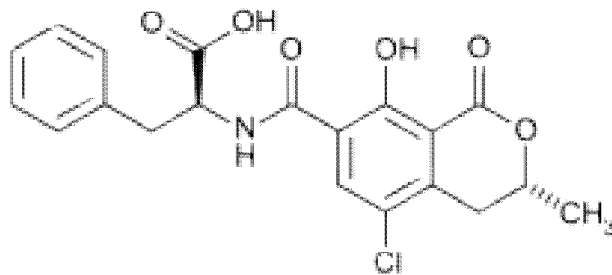


Figure 2 : Aflatoxine B1 et cancérogenèse (68)

➤ Ochratoxine A (OTA)



L'ochratoxine A (OTA, figure 2), chimiquement connue comme le N-CC(C)C(=O)Nc1ccc2c(c1)c3cc(Cl)cc(O)c3c2-3-phenyl-L-alanine, est un métabolite secondaire produit par certaines espèces du genre *Aspergillus* (*A. ochraceus*) et par *Penicillium verrucosum*. D'autres *Aspergilli* sont connues par leur capacité de produire cette toxine (*A. alliaceus*, *A. ostianus*, *A. sclerotiorum*, *A. sulphureus*, *A. melleus*, *A. petrakii*, *A. glaucus*, *A. niger*, *A. awamori*, *A. foetidus*, *A. carbonarius*, *A. albertensis*, *A. auricomus* and *A. wentii*). Dans les climats froids, *Penicillium* spp. ont été trouvés responsables de la contamination des produits agricoles par l'OTA. En effet, cette toxine contamine aussi bien les céréales (orge, blé, maïs, avoine), le café vert, les jus de fruits (fruit de raisins), le vin ainsi que les épices.

L'OTA a reçu beaucoup d'attention ces dernières années pour ses effets toxiques et son incidence élevée dans les aliments. Il a été démontré que l'OTA est néphrotoxique, carcinogène, immunotoxique, génotoxique et tératogène pour toutes les espèces animales testées (Creppy, 2002). Des effets génotoxiques comme les aberrations chromosomiques et les cassures des fragments d'ADN ont été également observés chez les cellules des mammifères suite à l'exposition à l'OTA. L'OTA a été impliquée dans la néphropathie des pays des balkans (Bulgarie, Roumanie, Serbie, Croatie, Bosnie et Herzégovine, Slovénie et Macédoine) (Pfohl-Leskowicz et al. 2002). La Consommation d'aliments contaminés par l'OTA pendant la grossesse et/ou pendant l'enfance est suspectée d'induire des lésions de l'ADN chez les enfants. L'OTA est classée par l'IARC comme un carcinogène potentiel chez l'homme (groupe 2B). (40)

Le Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires a établie une prise hebdomadaire tolérable (PHA) d'OTA de l'ordre de 100 ng/kg p.c. correspondant approximativement à une prise journalière tolérable (PJT) de 14 ng/kg p.c. (JECFA, 2001). Récemment, l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire a proposé une nouvelle valeur de la PHT d'environ 120 ng OTA/kg p.c., correspondant à une valeur journalière de 17.1 ng/kg p.c. (EFSA, 2006).

III- L'ALCOOL

Chaque année, l'alcool est responsable d'environ 10 000 décès par cancer (97).

Ce risque dépend de la dose consommée et non du type d'alcool : à dose égale, tous les types de boissons alcoolisées (vin, bière, apéritifs...) sont également cancérogènes (98). Si l'association entre consommation de boisson alcoolisée et risque de cancer est connue depuis près d'un siècle, on n'en connaît toujours pas précisément les mécanismes. Toutefois, l'alcool semble plutôt agir par contact direct, et va surtout entraîner des cancers au niveau des voies aéro-digestives supérieures (bouche, gorge, œsophage).

1- Cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage :

La mortalité par ce type du cancer présente une grande variabilité géographique dans le monde. Des taux particulièrement élevés sont observés dans certains pays d'Asie (Hong Kong, Singapour), en France et en Uruguay. Des taux bas sont observés dans les pays scandinaves, en Grèce et au Japon. En France, les régions à taux élevé sont le Nord, la Normandie, la Bretagne, l'Alsace et la région parisienne. On estime qu'il y a chaque année en France

environ 23 000 nouveaux cas et 13 000 décès par cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et l'œsophage.

➤ **Bouche et pharynx :** La relation entre consommation d'alcool et risque du cancer de la bouche et du pharynx est très constante dans la littérature. Les résultats des enquêtes de cohorte sont indiqués dans le tableau 5. En outre, cette relation a été étudiée dans une vingtaine d'études cas témoins. Dans la quasi-totalité des études, le risque est multiplié par un facteur 2 à 5.

L'effet conjoint de la consommation d'alcool et de tabac a été étudié. Par rapport aux non buveurs et non-fumeurs, la consommation élevée d'alcool (> 45 g/j) chez les non-fumeurs double le risque du cancer de la cavité buccale et du pharynx (90). Cet effet de l'alcool, indépendamment du tabac, a été retrouvé dans d'autres études. Par ailleurs, il existe une interaction entre consommation d'alcool et de tabac : une consommation élevée à la fois de tabac (> 40 cig. /j) et d'alcool (> 45 g/j) multiplie le risque par 15 (90). Ces résultats ont ensuite été confirmés par d'autres auteurs, sans toutefois que la nature de l'interaction (additive ou multiplicative) soit clairement établie. La littérature ne montre pas de différence de risque, à quantité d'éthanol donnée, entre les types de boissons alcooliques.

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés : effet sur les cellules du tractus aéro-digestif supérieur, modification de la perméabilité des membranes permettant l'entrée de carcinogènes, altération du métabolisme cellulaire, ou du statut nutritionnel du sujet, ce qui augmenterait sa susceptibilité au cancer

Tableau 4 : consommation d'alcool et risque du cancer de la bouche et du pharynx : résultats des études de cohorte.

Pays	Population	Risque relatif consommation élevée vs basse RR (Ic 95%)
Norvège	Habitants d'Oslo	4,8 (3,0-7,2)
Finlande	Consommateurs excessifs	5,7 (1,2-16,5)
Etats-Unis	Consommateurs excessifs	3,3 (1,8-5,6)
Etats-Unis	Anciens combattants	2,18 (1,09-4,61)
Danemark	Brasseurs	1,25 (0,92-1,67)
Canada	Consommateurs excessifs	4,2 (2,7-6,3)
Etats-Unis	Consommateurs excessifs	4,0 (1,7-7,9)
Japon	Médecins	8,6 (6,9-10,6)

➤ Larynx

Toutes les études épidémiologiques conduites depuis les années cinquante ont conclu à une augmentation du risque en relation avec la consommation d'alcool. Plusieurs études ont montré une relation dose-effet. Les résultats des enquêtes de cohorte sont indiqués dans le tableau : le niveau de risque varie selon les études de 1,4 à 5,4 chez les sujets à forte consommation comparés aux sujets à consommation faible.

Dans ces études, la notion de « consommation forte » est à nouveau non définie, du fait qu'elle est établie à partir de groupes de sujets étudiés et non à partir de l'individu. Les résultats des études cas-témoins sont également très homogènes. Dans l'ensemble, la littérature montre que plus la consommation est grande, plus le risque est élevé. Le risque ne dépend pas du type de boisson consommée.

Une grande étude multicentrique, effectuée en Italie, Espagne, Suisse et en France a permis d'analyser l'effet de différentes boissons sur le risque du cancer du larynx, selon la localisation anatomique (100). Une augmentation significative du risque a été observée avec la quantité d'alcool, après ajustement sur le tabac, l'âge et le lieu géographique de résidence. Cette association est plus forte pour les cancers de la région supra glottique (région de jonction entre substances ingérées et substances inhalées, qui est de ce fait exposée à la fois à l'alcool liquide et aux vapeurs d'alcool) que pour les cancers de la partie inférieure (exposée seulement à la partie volatile de l'alcool). L'effet conjoint de la consommation d'alcool et de tabac semble également varier selon la localisation anatomique du cancer. Cette étude multicentrique européenne a permis de montrer un effet de l'alcool indépendamment de l'effet du tabac, à la fois pour la région de l'endolarynx (risque du cancer lié à une consommation quotidienne de plus de 120g d'alcool atteignant 2,7, après élimination de l'effet du tabac par ajustement statistique) et pour les régions de l'hypo- et de l'épipharynx (risque atteignant 10,2).

Les mécanismes invoqués pourraient être les mêmes que ceux proposés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx.

**Tableau 5 : consommation d'alcool et risque du cancer du larynx :
résultats des études de cohorte**

Pays	Population	Risque relatif consommation élevée vs basse RR (Ic 95%)
Norvège	Habitants d'Oslo	3,1 (1,0-7,3)
Finlande	Consommateurs excessifs	1,4 (0,3-7,2)
Etats-Unis	Consommateurs excessifs	3,8 (1,4-8,2)
Etats-Unis	Anciens combattants	1,72 (0,71-4,40)
Danemark	Brasseurs	1,98 (1,44-2,65)
Canada	Consommateurs excessifs	4,3 (1,4-4,9)
Etats-Unis (Hawaï)	Américains d'ascendance japonaise	1,2 (0,6-2,3) <30ml d'éthanol 5,4 (2,8-10,4) >30ml d'éthanol

➤ Œsophage

Les résultats des études de cohorte sont résumés dans le tableau 7, à l'exception d'une enquête réalisée en Irlande, toutes ont trouvé une augmentation du risque du cancer de l'œsophage liée à la consommation de boissons alcooliques. Les risques variant de 2 à 6 pour une consommation considérée comme importante par rapport à une consommation considérée comme faible (100).

Les enquêtes cas-témoins sont également très homogènes dans leurs résultats ; la presque totalité (18 sur 21 enquêtes) montre un risque augmenté (4).

La plupart de ces études ont été conduites dans des pays où la consommation d'alcool est habituelle. La consommation de tabac n'a pas systématiquement été prise en compte. Deux études cas-témoins conduites en Ille-et-Vilaine et dans le Calvados ont permis d'étudier la relation dose-effet et l'interaction avec le tabac (77,79). Ces études ont porté sur un grand nombre de cas incidents comparés à des témoins représentatifs de la population des deux départements, à une période où la consommation d'alcool en France était la plus élevée au monde. La quantité consommée semble avoir davantage d'importance que le type d'alcool. L'alcool et le tabac ont un effet multiplicatif sur le risque du cancer de l'œsophage. Par rapport aux fumeurs et aux consommateurs modérés (moins de 9 cig/j, moins de 39 g d'éthanol/j), la consommation élevée d'alcool entraîne une augmentation du risque beaucoup plus importante (*odds ratio* = 37) que la consommation élevée de tabac (*odds ratio* = 5). Le risque pour les sujets qui boivent et fument beaucoup (> 20 cig/j et > 80 g d'éthanol/j) est très élevé (*odds ratio* = 44) (103).

Là encore, le mécanisme de l'effet de l'alcool sur le cancer de l'œsophage n'est pas complètement élucidé. Plusieurs mécanismes ont été avancés. Certains auteurs ont proposé un effet des composés contenus dans les boissons alcooliques sur l'ADN, par exemple sur la méthylation, qui augmenterait la probabilité de mutation. L'éthanol pourrait rendre les cellules de la muqueuse œsophagienne plus susceptibles aux carcinogènes chimiques. Il pourrait également promouvoir les tumeurs initiées par les carcinogènes du tabac.

L'acétaldéhyde produit par l'éthanol engendrerait des adduits (à l'ADN ou à d'autres macromolécules) qui pourraient agir au niveau de l'initiation ou de la promotion des tumeurs (104). Un rôle de l'acétaldéhyde dans l'augmentation des cancers des VADS est soutenu par le fait que les grands consommateurs déficients en aldéhyde déshydrogénase 2(50% des Asiatiques) qui accumulent l'acétaldéhyde, ont un risque fortement accru de développer de tels cancers.

Tableau 6 : consommation d'alcool et risque du cancer de l'œsophage : résultats des études de cohorte (78).

Pays	Population	Risque relatif consommation élevée vs basse RR (Ic 95%)
Norvège	Habitants d'Oslo	4,2 (2,9-4,6)
Finlande	Consommateurs excessifs	5,7 (1,4-2,1)
Etats-Unis	Consommateurs excessifs	1,9 (0,4-5,5)
Etats-Unis	Anciens combattants	2,0 (0,9-5,1)
Danemark	Brasseurs	2,09 (1,50-2,83)
Canada	Consommateurs excessifs	3,2 (1,8-5,2)
Irlande	Brasseurs	0,6 (0,3-2,1)

2- Carcinome hépatocellulaire

Les effets de la consommation d'alcool sur le développement d'un cancer du foie ne sont pas parfaitement cernés. Un grand nombre d'études récentes

suggèrent toutefois qu'une consommation élevée d'alcool constitue un facteur de risque. Les dix-huit enquêtes de cohorte réalisées sur le sujet mettent en évidence des risques relatifs variant de 1,0 à 35,1 (105). Onze études sur seize montraient des risques statistiquement significatifs. Pour les dix-neuf enquêtes cas-témoins, les risques variaient de 0,6 à 12 ; quatorze études sur dix-sept présentant un risque supérieur à l'unité montraient des résultats statistiquement significatifs. Le problème de nombreuses études est l'absence de prise en compte de facteurs de risque de CHC. Ainsi, nombre d'entre elles n'ont pas pris en compte l'habitude tabagique, et la plupart n'ont pas ajusté sur l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Un ajustement sur l'infection par le virus de l'hépatite C a été effectué, mais seulement dans deux études. En réalité, l'alcool est un facteur de risque pour le développement d'une cirrhose, et celle-ci augmente le risque du cancer du foie, sans doute indépendamment de toute consommation d'alcool (103, 104, 105). Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique, la probabilité de survenue à 5 ans d'un hépatocarcinome est d'environ 15% à 20%. Les facteurs associés au développement d'un CHC sont le sexe masculin, une valeur élevée d'alfa foetoprotéine sérique et la présence de marqueurs sérologiques d'une infection par les virus des hépatites B (VHB) ou C (VHC) (106,108). La très grande fréquence de marqueurs viraux chez les sujets atteints d'une cirrhose alcoolique avec CHC ainsi que la présence d'ADN du virus B dans le foie tumoral a fait poser la question des rôles respectifs de l'alcool et des virus dans le développement du CHC (109,110, 111, 112, 113, 115, 116, 118, 119). De plus, une potentialisation des effets est suggérée par l'augmentation du risque déjà élevé d'hépatocarcinome chez les sujets porteurs du virus de l'hépatite C (120). Même si le débat alcool et/ou virus dans le développement du CHC n'est pas clos, les éléments disponibles sont

suffisamment troublants pour conseiller l'arrêt de la consommation d'alcool en cas d'infection par le VHC, surtout lorsqu'une cirrhose est constituée, et de promouvoir la vaccination contre le VHB dont l'efficacité sur la réduction du risque de CHC est amplement démontrée (121, 122).

3- Cancer colorectal

La relation entre alcool et cancer colorectal a été évoquée en premier lieu en 1957 par une étude anglaise (123). Depuis, un grand nombre de résultats ont été publiés à partir d'études de corrélations, d'études cas-témoins et d'études de cohorte. Une méta-analyse effectuée en 1990 à partir de 27 études de cohorte et cas-témoins n'a mis en évidence qu'une association très faible entre la consommation d'alcool et le développement du cancer : le risque augmentait de 1,10 par dose de 24g/j d'éthanol (125). Ce risque relatif (RR) était plus élevé dans l'ensemble des 5 études de cohorte (1,32 [1,16 – 1,51]) que dans les 22 études cas-témoins (1,07 [1,02 – 1,12]. Il était, d'après les 13 études ayant rapporté des résultats par sexe, similaire chez les hommes (1,10[1,04 – 1,17]) et les femmes 1,12 [1,01 – 1,23]), et similaire pour le côlon (1,10[1,03 – 1,17]) ou le rectum (1,10[1,02 – 1,18]), d'après les 14 études ayant des résultats par localisation. A partir des 8 études ayant fourni des résultats par type de boisson, l'estimation du risque global (toujours par dose de 24g/j d'éthanol) était de 1,26 (1,13 – 1,41) pour la bière, 1,11 (0,91 – 1,36) pour le vin et de 1,13 (0,99 – 1,29) pour les alcools forts.

Actuellement, concernant le type d'alcool, les données de la littérature sont insuffisantes pour incriminer un type particulier de boisson alcoolique.

L'hétérogénéité des résultats obtenus quant à la relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal peut provenir d'un nombre trop faible de sujets inclus dans certaines études, ou de la méthode de recueil de données sur l'alcool. Certaines discordances pourraient également s'expliquer par une différence de délai entre le moment de consommation d'alcool et la survenue de la pathologie. En effet, l'alcool joue un rôle dans les phases précoces de la cancérogenèse, puisque sa consommation augmente le risque de polypes colorectaux, précurseurs de tumeur (125). Une interaction avec l'alimentation a été évoquée : le risque semble plus élevé lorsque l'apport en méthionine et en folates est faible. Le mécanisme évoqué ferait intervenir une hypométhylation de l'ADN, qui contribuerait à la perte de contrôle de l'expression des proto-oncogènes ; cette hypométhylation a été observée chez les sujets atteints d'un cancer colorectal ou d'adénomes. La consommation d'alcool, associée à des carences en folates et en méthionine, serait responsable de cette hypométhylation (126).

De plus, la mutation du gène de la première enzyme intervenant dans le métabolisme des folates en méthionine, la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) réduirait la synthèse de méthionine (127).

En conclusion, l'analyse de la littérature montre que la consommation d'alcool est associée de manière certaine à l'augmentation des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage). La consommation excessive d'alcool est également un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire, mais seulement chez les patients ayant développé une cirrhose alcoolique.

La relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal est quant à elle considérée comme probable. Dans l'ensemble, les résultats des études épidémiologiques sont hétérogènes ; une des causes de cette variabilité importante pourrait résider dans le rôle particulier que joue l'alimentation dans ce type du cancer.

IV- LES ADDITIFS ALIMENTAIRES

Un additif alimentaire est définie comme étant une substance habituellement non consommée comme aliment en soi et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant des denrées alimentaires

On groupe sous ce terme différents substances :

- ✓ Les colorants
- ✓ Les pesticides
- ✓ Les édulcorants
- ✓ Les nitrites, les nitrosamines
- ✓ Les aliments fumés

A- Les colorants

Tous les colorants alimentaires ne se valent pas. Certains se révèlent plus toxiques que d'autres.

L'intolérance aux colorants alimentaires et médicamenteux concerne en priorité les colorants de synthèse et particulièrement les colorants azoïques (E102, E110, E122, E123, E124, E151, etc.). Plus grave, ces derniers sont issus de produits de base dont certains, notamment la benzidine et d'autres amines aromatiques primaires, qui sont des produits cancérigènes, selon les évaluations du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'OMS (128).

1- Colorants azoïques (128)

- ✓ Rouge écarlate
- ✓ Jaune de beurre ou para-diméthyl-amino-benzène
- ✓ Jaune soudan RR ou ortho-amino-azotoluène
- ✓ Rouge de méthyl
- ✓ Brun soudan
- ✓ Rouge soudan 7B
- ✓ Orangé SS
- ✓ La chrysoidine

La présence de groupements fonctionnels en l'occurrence la fonction amine (NH₂) est responsable de l'action cancérigène des colorants azoïques. En acidifiant ceux-ci par l'introduction d'une fonction acide, soit carboxyle (COOH) soit sulfonique (SO₃H) ils perdent leur pouvoir cancérigène. Cette action cancérigène a été découverte après la première guerre mondiale, dans le jaune de beurre qu'on ajoutait à la margarine pour lui donner une couleur semblable à celle du beurre.

Les premières recherches ont été établies par Durckrey, elles portaient sur les mécanismes d'installation de cancer. Selon lui, le délai d'apparition d'une tumeur hépatique est d'autant plus faible que la dose journalière est plus élevée, et que la dose totale pour voir apparaître la tumeur est toujours la même. L'effet est lié à une sommation d'effets irréversibles.

2- Les dérivés du triphényl-méthane

Ce type de colorant est susceptible de provoquer le cancer. Leur injection intradermique chez des souris a abouti à la survenue du cancer (128).

Les principaux colorants de ce groupe :

- ✓ Vert lumière SF ou vert solide
- ✓ Vert solide F.C.F
- ✓ Vert guinée
- ✓ Bleu brillant F.C.F

La législation de divers pays a autorisée l'usage de ces substances car elles contiennent une fonction sulfone. L'OMS a maintenu une dose journalière admissible (DJA) de 2,5mg/kg.

3- Le groupe des phtaléines

Leur effet cancérigène est encore incertain, on cite :

- ✓ Rhodamine
- ✓ Fluorescéine
- ✓ Eosine
- ✓ Erythrosine

4- Autres colorants

L'auramine O est cancérigène.

B- Les pesticides

1- Définition – Généralités

Les pesticides, appelés également produits phytosanitaires, produits phytopharmaceutiques, agropharmaceutiques ou produits de traitement, sont des poisons destinés à tuer les herbes (herbicides), les insectes (insecticides), à lutter contre les maladies (fongicides), ou à se débarrasser de divers animaux jugés nuisibles (souricides, raticides, nématicides...)

Les problèmes liés aux pesticides sont liés, d'une part, à leur utilisation en grosses quantités et, d'autre part, à leur toxicité. Le recours à ces derniers, fait qu'ils se trouvent en concentrations de plus en plus élevées dans notre environnement et dans notre alimentation. Leurs effets toxiques rendent cette dissémination dangereuse pour tous êtres vivants, dont fait partie l'Homme (130).

Il est important de souligner qu'à ce jour, 5800 million personnes souffrent de la famine. Pour assurer à la population mondiale assez de nourriture avec un prix abordable, un grand intérêt scientifique fut établi pour le domaine d'agriculture. Afin d'atteindre la production nécessaire, il fallait développer des stratégies de cultures novatrices et autoriser de nouveaux produits chimiques ou organiques, comme les engrais, les insecticides, les fongicides et les herbicides.

D'autre part, l'utilisation d'insecticides dans la lutte contre les vecteurs de maladies ont permis une amélioration des indicateurs de santé. Ceux-ci reflètent le bon état de santé générale de la population, ainsi que la baisse de la mortalité

précoce, une diminution des carences vitaminiques, des maladies infectieuses et des troubles de la croissance (130).

La qualité des aliments a progressé et ne cesse de s'améliorer. Les variations de culture parviennent à dépasser l'offre saisonnière, à améliorer le goût et à proposer de nouveaux fruits, pour le plus grand plaisir du consommateur de plus en plus exigeant et critique.

Maintenant que l'offre de la qualité et de la diversité sont suffisantes, le consommateur accorde une plus grande attention à la sécurité du produit.

En outre, s'il est vrai que la toxicité immédiate des produits utilisés est généralement faible, il semble exister actuellement des signes indiquant que l'utilisation de certains produits chimiques peut à long terme nuire gravement à la santé publique, plus particulièrement en matière de fécondité et du cancer (131).

2- Classification

Le terme pesticide ou produits phytosanitaires regroupe plusieurs types de produits organiques utilisés pour protéger les cultures des maladies végétales, des mauvaises herbes et des organismes vivants ravageurs. On trouve donc dans cette catégorie des insecticides, des fongicides, des herbicides, des raticides, etc.

Les pesticides les plus utilisés sont les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates. Diverses molécules nouvelles appartiennent à d'autres familles chimiques ; nous ne les décrirons pas dans ce document (triazines, dérivés de l'acide chloro-phénoxy-acétique, amides, toluidines, dérivés picoliniques, etc).

➤ **Les organochlorés** : (comme le DDT dichlorodiphényltrichloroéthane- l'HCH-haxachlorocyclohexane -, le lindane, l'aldrine, la diedrine, l'HCB – hexachlorobenzène) sont certainement les pesticides les plus représentatifs. Leur structure est variée mais ils possèdent tous un ou plusieurs atomes de chlore. Ils ont une rémanence importante, de sorte qu'ils persistent de nombreuses années dans le sol, mais également au niveau des tissus humains. De nombreux représentants de cette catégorie sont actuellement interdits du fait de leur neurotoxicité. L'accumulation des organochlorés chez les animaux et chez l'Homme est très importante dans le tissu graisseux mais aussi dans le foie et dans les muscles.

➤ **Les organophosphorés** (comme le parathion, le malathion, etc.) s'accumulent principalement dans les graisses et le foie. Ils posent surtout un problème de toxicité aiguë, mais leur rémanence est moins importante que pour les précédents. Comme leur nom l'indique, ils dérivent de l'acide phosphorique (phosphate, phosphonate, halogénatephosphoramide). Une ou deux molécules d'oxygène peuvent être remplacée par le soufre pour donner des pyrothiophosphates, des phosphorothioates, des phosphorodithioates.

➤ **Les carbamates** présente les mêmes caractéristiques que les organophosphorés, mais avec une toxicité moindre. L'un d'entre eux, l'aldicarbe, fréquemment utilisé en agriculture, est très soluble ce qui explique pourquoi on le détecte dans de nombreuses nappes phréatiques. Ce pesticide rappelle également la catastrophe de Bhopal en Inde où, au début des années 80, l'explosion d'une usine de pesticides avait dégagé un nuage toxique faisant de nombreuses victimes. L'utilisation des carbamates à usage domestique, classé

modérément dangereux, doit s'inscrire dans le respect le plus strict des recommandations inscrites sur les conditionnements des produits.

3- Pesticides et cancer

On sait depuis longtemps, et les tests de laboratoire l'on prouvé à maintes reprises, que certains pesticides provoquent des cancers chez les souris, les rats, les hamsters, etc.... Toutefois, ces résultats n'ont pas encore été prouvés chez l'Homme, les conclusions restent timides et on parle toujours de substances « potentiellement » ou « probablement » cancérigènes (132).

➤ Parmi les agriculteurs :

Les agriculteurs représentent un groupe professionnel parmi lequel des études épidémiologiques ont permis d'analyser les effets sanitaires à long terme des pesticides.

Les études épidémiologiques publiées à ce jour ont mis en évidence des liens avec certaines maladies ; cancers, troubles de la reproduction, pathologies neurologiques, troubles de l'immunité, troubles ophtalmologiques, pathologies cardiovasculaires, pathologies respiratoires et troubles cutanés. (132, 133, 134)

Les premières recherches visant à étudier un rôle possible des pesticides dans le développement des cancers se sont appuyées sur la constatation de différences de mortalité entre fermiers et autres types de professions pour un certain nombre de cancer. En effet, il semble que les agriculteurs et les viticulteurs constituent des groupes à risque dans le développement des cancers spécifiques : lymphomes, myélomes, leucémies, etc. L'explication la plus simple de ce phénomène est que ces personnes sont en contact direct avec d'importantes quantités de pesticides (133). Des observations analogues ont été

observées parmi des ouvriers impliqués dans la fabrication de produits pesticides ou dans leurs applications.

En 1981, les épidémiologistes Doll et Peto ont analysé les données scientifiques relatives aux causes environnementales pouvant être liées à l'apparition du cancer (135). Ils ont conclu que la pollution environnementale, issue des activités humaines, n'intervenait que pour 1 à 5% dans la mortalité par cancer.

➤ Parmi les consommateurs :

Pour les consommateurs, le risque de développer un cancer semble à priori fortement réduit par rapport au milieu professionnel décrit ci-dessus car les résidus de pesticides éventuellement ingérés lors de la consommation de certains fruits et légumes restent bien au-dessous du seuil de toxicité (136).

Toutefois, cette notion est controversée, certains experts estimant qu'il faut tenir compte du fait que la population est également exposée à la pollution environnementale ainsi qu'à la contamination de la chaîne alimentaire et de l'eau potable et qu'on ne peut dès lors exclure des effets additifs, voire synergiques.

Actuellement, l'estimation des risques pour de faibles doses résulte d'extrapolation des résultats recueillis chez l'animal. Un paramètre important dans ce contexte est le facteur oncogène potentiel, ou facteur Q. Celui-ci donne une estimation de l'incidence des tumeurs que l'on peut attendre lorsque de faibles doses d'une substance carcinogène sont utilisées (136).

➤ Au total

Aucune conclusion formelle ne peut être établie en raison du faible nombre d'études effectuées ou du caractère contradictoire de leurs résultats. Plusieurs difficultés peuvent expliquer ces divergences. Ainsi par exemple, le temps de latence entre le début de l'exposition et l'apparition d'un cancer pouvant être de 15 à 30 ans, les liens de cause à effet sont souvent difficiles à établir. Par ailleurs, la grande diversité des produits utilisés fait des pesticides un groupe de substances particulièrement hétérogène. Enfin, la susceptibilité individuelle aux produits peut également être source de divergence de certains résultats.

Plus important encore : on ne sait rien des effets communs que peuvent éventuellement avoir des pesticides divers. Certaines études suggèrent qu'il pourrait y avoir amplification d'un pesticide par l'autre.

Il est utile de préciser une fois de plus que les scientifiques ne disposent pas encore de données permettant d'évaluer le risque lié à de faibles doses de pesticides consommées pendant de nombreuses années.

Le cocktail de substances auxquelles nous sommes exposés rend cette problématique extrêmement complexe. Mais cette complexité ne peut servir à justifier l'inaction en la matière et la prudence s'impose donc lors de l'utilisation de certaines substances biocides.

Dans son 6^{ème} programme d'action communautaire pour l'environnement 2001-2010, l'Europe annonce clairement son objectif de « parvenir à une situation dans laquelle l'utilisation et les niveaux de pesticides présents dans notre environnement n'entraîne pas de risques ni d'incidences notables pour la

santé des personnes et pour la nature, et, plus généralement réduire de manière globale le risque lié à l'utilisation des pesticides.

La commission européenne a adopté en juillet 2002 une communication dans laquelle elle expose une nouvelle stratégie visant à réduire l'impact des pesticides sur l'environnement et la santé humaine. Cette communication, intitulée « Vers une stratégie thématique concernant l'utilisation durable des pesticides », se donne les objectifs suivants :

- a- Réduire au minimum les dangers et les risques pour la santé et l'environnement liés à l'utilisation des pesticides
- b- Renforcer les contrôles portant sur l'utilisation et la distribution des pesticides.
- c- Réduire les niveaux de substances nocives notamment en remplaçant les plus dangereuses d'entre elles par des substances plus sûres (entre autres par des substituts non chimiques).
- d- Favoriser la conversion à une agriculture utilisant des quantités limitées ou nulles de pesticides.
- e- Mettre en place un système transparent de notification et de suivi des progrès accomplis, et notamment définir des indicateurs appropriés.

C- Les édulcorants

Un édulcorant est une substance possédant une saveur sucrée qui est utilisée pour son action sucrante. Les substances douées d'une saveur sucrée peuvent être regroupées en deux catégories :

- Les édulcorants nutritifs dont le pouvoir sucrant est inférieur ou voisin de celui du sucre. Parmi eux on distingue les "sucres" comme le saccharose, le fructose, le glucose, l'isoglucose, etc. qui sont des denrées alimentaires et les polyols ou sucres-alcool comme le sorbitol, le xylitol, l'isomalt, le maltitol, le mannitol et le lactitol qui sont des additifs alimentaires.
- Les édulcorants intenses (non nutritifs) qui, compte tenu de leur haut pouvoir sucrant, ne présentent qu'une charge pondérale négligeable dans la denrée alimentaire.

Les édulcorants, comme tous les additifs alimentaires, font l'objet d'une évaluation du risque pour le consommateur avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. L'étape ultime de la caractérisation du danger est la détermination de la Dose Journalière Admissible ou DJA (Acceptable Daily Intake, ou ADI) qui est la quantité qu'un individu peut consommer tous les jours de sa vie sans courir de risque pour sa santé. Elle est déterminée à partir de la Dose Sans Effet ou DSE (No Observed Adverse Effect Level ou NOAEL) chez l'animal de laboratoire le plus sensible affectée de 2 facteurs de sécurité, l'un interspécifique et l'autre intra-spécifique (2).

1- L'aspartame

L'aspartame a été découvert en 1965. L'innocuité de l'aspartame a été évaluée par le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Comité on Food Additives) et le SCF. La DJA a été fixée à 40 mg/kg pc/j à partir d'une dose sans effet de 4 g/kg pc/j, correspondant à la dose la plus forte utilisée au cours des études de cancérogenèse chez le rat.

Le débat autour d'un éventuel effet cancérigène de l'aspartame a été relancé en juillet 2005. Selon les travaux décrits dans des publications italiennes de la Fondation Ramazzini, l'aspartame induirait de façon dose dépendante et à de faibles doses proches de la DJA une augmentation de l'incidence d'hémopathies malignes (lymphomes/leucémies), une augmentation de l'incidence de lésions préneoplasiques et néoplasiques de la vessie et voies urinaires, une augmentation de l'incidence de schwannomes malins.

Cette étude a été très critiquée sur le plan méthodologique et, depuis, de nombreuses autres ont conclu à l'absence de lien.

2- La saccharine (E954)

La saccharine est autorisée dans l'Union européenne et interdite aux États-Unis. Des experts américains se sont basés sur une étude toxicologique des années 70, dans laquelle des rats avaient développé des cancers des voies urinaires. En 1995, l'Union européenne a examiné de nouvelles études toxicologiques qui n'ont objectivé aucun lien de cause-effet entre la saccharine et la survenue du cancer, mais c'est une molécule produite lors de la digestion de la saccharine qui est à l'origine des cancers. Or, cette molécule est produite uniquement chez le rat et non chez les autres espèces animales comme, le chien, la souris ou l'homme.

D- Les nitrates

1- Sources des nitrates

Les nitrates sont des métabolites humains physiologiques : la production endogène est de l'ordre de 1mg/kg/jour soit 60 à 70 mg/jour chez un adulte.

Les nitrates sont aussi des constituants normaux de l'alimentation humaine : les apports quotidiens varient entre 30 et 300 mg selon les habitudes alimentaires. La teneur des légumes en nitrates varie de 200 à plus de 2500 mg/kg, d'où les légumes en représentent la source principale. La charcuterie mais aussi certains poissons et fromages sont également pourvoyeurs des nitrates (de sodium et potassium) et des nitrites sont ajoutés à ces préparations comme conservateurs et/ou colorants. L'eau de boisson enfin est le troisième vecteur de nitrates, du fait de leur diffusion dans les nappes phréatiques à partir des engrais et fertilisants épandus sur les terres agricoles. La consommation de l'eau de distribution ne représente que 10 à 15 % de l'apport alimentaire total en nitrates.

2- Nitrates et cancer

Les nitrates ont également été incriminés dans la survenue des cancers digestifs, en particulier celui de l'œsophage et de l'estomac (137, 138). L'hypothèse est une formation de dérivés N- nitroso (nitrosamines, nitrosamides...) par action des nitrites – issus des nitrates salivaires - sur les amines d'origine alimentaire. Les nitrosamines sont expérimentalement de puissants cancérogènes, à l'origine de tumeurs digestives, pulmonaires, hépatiques, rénales... chez les animaux ; leur pouvoir cancérogène pour l'Homme est établi en milieu professionnel, par exemple dans l'industrie du caoutchouc, où certains procédés de vulcanisation produisent d'importantes quantités de nitrosamines volatiles (137, 138). Ce sont les nitrates de l'eau de boisson qui faisaient l'objet des plus vives suspicions ; les nitrates des légumes sont volontiers innocentés en raison de leur richesse en antioxydants (acide ascorbique, tocophérol, polyphénols, rétinols...), inhibant la nitrification des nitrates. De surcroît, il est parfaitement démontré que la

consommation de légumes est associée à une incidence moindre des cancers digestifs (138, 142).

De très nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à la problématique : nitrates alimentaires et cancer. Certaines sont entachées de biais : en particulier, elles recherchent une association entre la fréquence des cancers et la teneur en nitrates de l'eau ou des aliments contemporains du diagnostic de la maladie, sans tenir compte du délai de survenue des tumeurs (139).

Néanmoins, la grande majorité de ces études, conduite dans différents pays comme le Royaume-Unis, les Etats-Unis, la Grèce et le Japon...sont négatives ; la totalité des études publiées depuis 1985, soit plus d'une vingtaine, est négative. Certaines suggèrent même une corrélation inverse, les nitrates semblent jouer un rôle protecteur (141,142)... Trois expertises collectives effectuées par l'Organisation mondiale de la santé, la Commission européenne, et l'US National Research Council, ont conclu à l'innocuité des nitrates alimentaires et à l'inadéquation de la réglementation actuelle (143, 144, 145).

E- Les aliments fumés

Les fumages des aliments est un procédé appliqué depuis fort longtemps pour conserver plus longtemps les aliments. Au cours de la fumaison, la combustion du bois produit ce que l'on nomme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), que l'on suspecte de favoriser l'apparition des cancers de l'estomac et l'intestin (128). Le prototype des hydrocarbures aromatiques est le benzène [C₆H₆]. Avec deux cycles, on a le naphthalène [C₁₀H₈] (2cycles accolés) et le biphenyle [C₁₂H₁₀] (2 cycles liés par liaison simple).

1- Sources des HAPs

Les HAP sont relativement peu volatiles et peu solubles dans l'eau. Ils ne s'évaporent donc pas aisément des matériaux qui les contiennent, mais parviennent le plus souvent dans l'environnement, liés aux particules issues de l'usure de ces matériaux. L'homme peut les assimiler par trois voies : par voie digestive, en ingérant des aliments qui contiennent des HAP ; par voie respiratoire, en respirant des poussières qui en contiennent ; par voie cutanée, en touchant des matériaux qui en contiennent.

La principale source de HAP est alimentaire (fig. 3), en particulier les viandes et poissons fumés ou grillés sur le feu, les huiles et graisses végétales, ainsi que le thé et le café. Dans les pays de l'UE, ce sont les produits de la pêche et les produits céréaliers qui contribuent le plus à l'absorption quotidienne de HAP. En ce qui concerne les céréales, elles tiennent le haut du pavé, car bien que leur teneur en HAP soit modérée, elles sont consommées en grandes quantités.

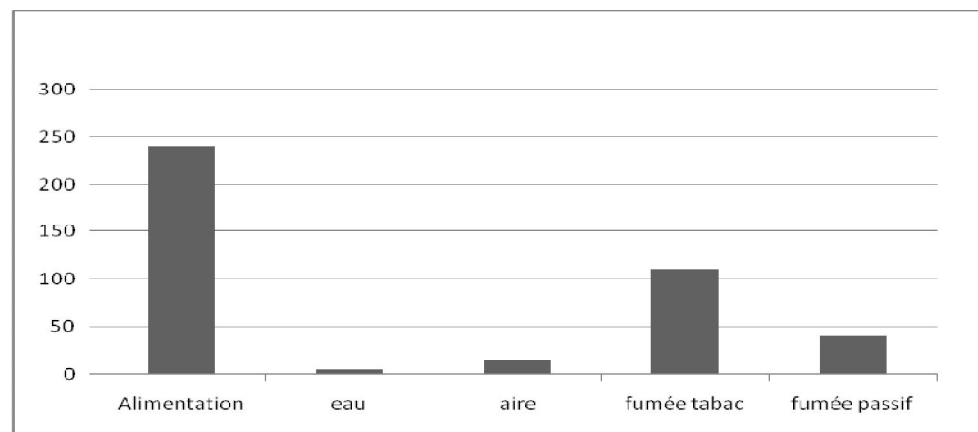


Figure 3 : Quantité moyenne de benzo(a)pyrène absorbé chaque jour à partir de différentes sources

Par ailleurs, tous les processus de combustion forment ces composés : combustion des carburants dans les moteurs d'automobile, combustion du bois dans une cheminée, mais aussi combustion du charbon de bois dans les barbecues, et combustion des graisses dans les fours chauds... (146)

2- Devenir des HAPs dans l'organisme

Par voie digestive, le benzo(a)pyrène est absorbé rapidement. Le benzo(a)pyrène est rapidement distribué dans les différents organes internes en quelques minutes à quelques heures (147). Du fait de sa forte liposolubilité, le benzopyrène est stocké dans les glandes mammaires et les autres organes riches en graisses. Il est ensuite progressivement relargué dans la circulation sanguine (148).

Il existe différentes voies métaboliques du benzo(a)pyrène comprenant de nombreuses réactions. Cependant, par rapport au risque cancérigène, la formation d'adduits à l'ADN semble être le mécanisme principal (149).

Dans ce cas, le benzo(a)pyrène possède un métabolisme enzymatique qui s'effectue principalement au niveau hépatique en deux phases (150). Dans un premier temps, le benzo(a)pyrène subit une oxydation induite par les cytochromes P450, ce qui donne lieu à la formation d'époxyde. Puis, après transformation par les époxy-hydrolases mitochondriales, il y a formation de dihydrodiols. Ces derniers sont alors oxydés en diol époxydes puis en tétrols par les cytochromes P450. Les tétrols sont capables de se lier de façon covalente aux macromolécules des cellules, et en particulier aux protéines et à l'ADN pour former des adduits. L'implication des adduits à l'ADN dans les mécanismes de cancérogenèse a été largement étudiée. Une partie de ces adduits, s'ils ne sont pas réparés, provoquent des mutations génétiques dans les tissus et sont de ce fait des agents d'initiation de la cancérogenèse (149).

3- HAP et cancer

La structure moléculaire de certains types de HAP les amène à être transformés dans l'organisme en composés extrêmement toxiques, appelés époxydes. Les époxydes réagissent très facilement avec l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations génétiques menant parfois au cancer.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a réévalué les HAP en 2006 et en a classé 15 parmi les substances cancérogènes, probablement ou possiblement cancérogènes pour l'homme (CIRC, 2008 ; tableau 1). D'autres HAP sont suspectés d'être potentiellement mutagènes ou cancérogènes, mais ils ne remplissent pas les critères de cancérogénicité pour l'homme.

Une consommation excessive d'aliments fumés semble surtout accroître le risque du cancer de l'estomac, par comparaison à un groupe consommant avec modération ce type d'aliments. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) répertorie 8 HAP cancérogènes pour l'homme lorsqu'ils sont présents dans les denrées alimentaires (EFSA, 2008 ; tableau 7).

Tableau 7 : Les principaux HAP, classés selon différents critères.

HAP	Cancérogène pour l'homme (d'après CIRC 2008)	Cancérogène dans l'alimentation (d'après EFSA 2008)
Benzo(a)pyrène	1	+
Cyclopenta(c,d)pyrène	2A	
Dibenzo(a,h)anthracène	2A	+
Dibenzo(a,l)pyrène	2A	
Benz(j)aceanthrylène	2B	
Benz(a)anthracène	2B	+
Benzo(b)fluoranthène	2B	+
Benzo(j)fluoranthène	2B	
Benzo(k)fluoranthène	2B	+
Benzo(c)fluoranthène	2B	
Chrysène	2B	+
Dibenzo(a,h)pyrène	2B	
Dibenzo(a,i)pyrène	2B	
Indéno(1,2,3,c,d)pyrène	2B	+
5-méthylchrysène	2B	

Groupe 1 : La substance est cancérogène

Groupe 2A : La substance est probablement cancérogène

Groupe 2B : La substance est possiblement cancérogène

➤ Au total

Les études semblent indiquer qu'une consommation excessive d'aliments fumés accroît le risque du cancer de l'estomac. En ce qui concerne le cancer du pancréas, cela semble également le cas, bien qu'il n'existe pas suffisamment de preuves à ce sujet à l'heure actuelle.

Il n'existe pas encore de recommandations officielles quant à la consommation d'aliments fumés. Il semble qu'une consommation excessive soit nocive, bien que l'on n'ait pas encore clairement établi ce qu'il faut entendre par une consommation « excessive ». Pour cette raison, on conseille d'en limiter l'utilisation, ce qui signifie qu'il est préférable de ne pas les laisser faire partie de l'alimentation de base, et de préférer le barbecue verticale (ex : chawarma) au barbecue horizontale.

V- LES DIOXINES

1- Définition

Les dioxines appartiennent à la famille chimique des hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés ou HAPC comprenant plus de 200 molécules identifiées. La dioxine contenue dans l'agent orange, la plus toxique de la famille, est un produit chimique de formule 2, 3, 7,8-tétra-chloro-dibenzo-para-dioxine ou TCDD. C'est un produit particulièrement stable, résistant à la chaleur jusqu'à 1 000°, peu soluble dans l'eau, mais liposoluble.

2- Sources de la dioxine

Les dioxines se retrouvent dans tous les milieux de l'environnement (air, sol, eau, sédiments) et sont susceptibles de contaminer les plantes et les animaux. La source principale de contamination chez l'homme est alimentaire.

Ces substances résultent essentiellement de procédés industriels : incinérateurs de déchets, fonderie, métallurgie, sidérurgie, blanchiment de la pâte à papier, fabrication d'herbicides et de pesticides... Elles peuvent également résulter d'événements naturels comme les éruptions volcaniques et les feux de forêt. Introduites dans l'environnement, les dioxines persistent en raison de leur stabilité chimique. Leur demi-vie dans l'organisme humain est d'environ sept ans et elles peuvent donc s'accumuler dans divers tissus ou liquides d'organismes vivants, humains ou animaux, en particulier dans le lait maternel, d'où un risque de transmission aux nourrissons (152).

3- La nocivité de la dioxine

L'exposition à long terme à la dioxine provoque des cancers chez des animaux de laboratoire. Depuis 1997, cette dernière est classée comme substance cancérigène mais son impact sur le matériel génétique (ADN) n'est pas prouvé.

L'OMS a évalué la dose journalière admissible (ou DJA) entre 1 à 4 picogrammes (10-12g) par kilogramme de poids corporel pour un adulte de 70 kg. Il s'agit d'un seuil de précaution pour une exposition quotidienne au cours de la vie entière. La DJA prend en compte l'exposition aux dioxines ainsi que leur quantité accumulée dans l'organisme.

Chez la femme enceinte, la dioxine peut être transmise au fœtus à travers le placenta et, chez la mère, passer dans le lait et ainsi être transmise au nourrisson. Des effets secondaires définitifs, plus ou moins tardifs, peuvent apparaître chez le fœtus, le nourrisson ou l'enfant, qui sont particulièrement sensibles à cette molécule.

4- Le dioxine et cancer

Depuis 1997, la dioxine a été incriminée dans la survenue de cancer chez des animaux de laboratoire. Son action cancérigène est due à son impact sur le matériel génétique (ADN) qui n'est pas encore prouvé.

VI- LES ORGANISMES GENETIQUEMENT MODIFIES

1- Définition

Un organisme génétiquement modifié (OGM) est un organisme (animal, végétal, bactérie) dont on a modifié le code génétique (ADN) pour lui conférer une caractéristique nouvelle. Cette technologie moderne a plusieurs appellations courantes « biotechnologie moderne », « technologie génique », parfois aussi « technique de l'ADN recombinant » ou « génie génétique ». Elle permet de sélectionner des gènes à transférer d'un organisme à l'autre, même si ces organismes appartiennent à des espèces non apparentées (153).

Ces méthodes permettent de produire des plantes génétiquement modifiées que l'on cultive et à partir desquelles on obtient les aliments transgéniques.

Le développement des plantes génétiquement modifiées avait à l'origine pour objectif d'améliorer la protection des cultures. Avec les espèces actuellement sur le marché, le principal but recherché consiste à renforcer les

plantes cultivées en introduisant des résistances contre les maladies provoquées par les insectes ou les virus ou en augmentant la tolérance aux herbicides.

On obtient la résistance aux insectes en intégrant dans la plante le gène produisant la toxine du *Bacillus thuringiensis*. On utilise actuellement cette toxine en agriculture dans des insecticides classiques et elle ne présente aucun danger lorsqu'elle est consommée par l'Homme. On a montré que les plantes génétiquement modifiées qui produisent en permanence cette toxine nécessitent d'être traitées par de moins grandes quantités d'insecticides dans certaines situations, notamment lorsqu'il y a une forte pression des nuisibles. L'introduction d'un gène issu de certains virus pathogènes pour les plantes permet d'obtenir la résistance aux virus. En les rendant moins sensibles aux maladies engendrées par ces virus, cette manipulation augmente le rendement des cultures (153).

La tolérance aux herbicides est acquise par l'introduction d'un gène bactérien véhiculant la résistance aux herbicides. Dans les situations où les mauvaises herbes posent un gros problème, l'utilisation de ces plantes a permis de diminuer les quantités d'herbicides utilisées.

2- OGM et santé humaine (153)

L'évaluation de l'innocuité des aliments transgéniques passe généralement en revue les points suivants :

- a) Les effets nocifs directs (toxicité),
- b) La tendance à provoquer des réactions allergiques (allergénicité),
- c) Les éléments spécifiques censés avoir des propriétés nutritionnelles ou toxiques,

- d) La stabilité du gène inséré,
- e) Les effets nutritionnels s'associant à la modification génétique et
- f) Tout effet non désiré résultant de l'insertion du gène.

Les trois principaux problèmes qu'on débat sont les suivants : le pouvoir allergisant, le transfert des gènes et l'échange des gènes avec l'environnement.

➤ L'allergénicité (pouvoir allergisant)

Par principe, le transfert de gènes à partir d'aliments couramment allergisants est déconseillé, à moins qu'on ne démontre que la protéine résultant du gène transféré n'est pas allergène. Alors que ce point n'est en général pas testé pour les aliments mis au point par des méthodes traditionnelles, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'OMS ont évalué des protocoles d'essais pour les aliments transgéniques.

On n'a découvert aucun effet allergisant pour les aliments transgéniques actuellement sur le marché.

➤ Transfert des gènes.

Le transfert des gènes contenus dans les aliments transgéniques aux cellules de l'organisme ou aux bactéries présentes dans l'appareil digestif serait préoccupant si le matériel génétique en question avait des effets nocifs pour la santé de l'Homme. Ce point est particulièrement important si les gènes de résistance aux antibiotiques, utilisés pour la création d'OGM, peuvent se transmettre. Bien que cette probabilité soit faible, le groupe d'experts de la FAO et de l'OMS a récemment conseillé de recourir à des techniques ne faisant pas appel aux gènes d'antibiorésistance.

➤ Echange des gènes avec l'environnement

Le passage des gènes des plantes génétiquement modifiées dans les cultures traditionnelles ou les espèces sauvages voisines, ainsi que le mélange des cultures dérivées de semences traditionnelles avec celles utilisant des plantes génétiquement modifiées pourraient avoir des effets indirects sur la salubrité et la sécurité alimentaires. Le risque est bien réel, comme l'ont démontré les traces d'un maïs homologué seulement pour l'alimentation animale retrouvées dans des produits dérivés du maïs et destinés à la consommation humaine aux Etats-Unis d'Amérique. Plusieurs pays ont adopté des stratégies pour diminuer ce risque, en particulier une séparation nette des champs où est pratiquée chacune de ces cultures.

La faisabilité et les méthodes de contrôle après commercialisation des aliments transgéniques, pour la surveillance en continu de leur innocuité, font actuellement l'objet de débats.

Le rapport publié par l'OMS ne mentionne pas le risque du cancer lié à la consommation des OGM ; les années à venir nous apporteront des réponses à nos préoccupations.

VII- LES LIPIDES ALIMENTAIRES

1- Généralités

Les lipides alimentaires sont des constituants élémentaires de notre alimentation. Ce sont des molécules hydrophobes principalement constituées de carbone, d'hydrogène et d'oxygène et ayant une densité inférieure à celle de l'eau. Les lipides peuvent se présenter à l'état solide, comme dans les cires, ou liquide, comme dans les huiles, ils exercent un effet différent en fonction de leur type : (154)

Les acides gras mono insaturés et poly insaturés (n-3 acide linoléique) auraient un effet protecteur.

Les acides gras saturés et poly insaturés (n-6 acide linoléique) semblent avoir un effet favorisant dans la survenue du cancer.

Ainsi, les aliments associés à un risque élevé sont la charcuterie, les graisses animales d'assaisonnement (beurre, crème, saindoux), les viandes grasses comme le mouton, les abats (foie, cervelle) et les œufs. Inversement, la consommation d'huile d'olive, de volaille, de poisson est associée à un effet protecteur, à apport calorique égal. Les conservateurs de type nitrite pourraient accroître le rôle néfaste des charcuteries. La viande rouge a un rôle néfaste lorsqu'elle est consommée en grande quantité (>133g/j) et très riche en graisses.

2- Graisses et cancer

L'intérêt pour les lipides alimentaires relève de leur rôle dans l'étiologie des maladies chroniques : cancer, hypertension, obésité et maladies cardiovasculaires et de leur importance dans diverses réactions immunitaires et inflammatoires. Le rapport récent de l'OMS sur le régime alimentaire, la nutrition et la prévention des maladies chroniques recommande, entre autres, que les individus limitent l'apport énergétique provenant de la consommation de lipides en général, et surtout des acides gras saturés.

Par ailleurs, les études des tumeurs spontanées, chimio-induites ou transplantées chez le rongeur, ainsi que les études internationales de corrélation suggèrent que les régimes riches en graisses, en particulier les lipides saturés d'origine animale, peuvent augmenter le risque de développement tumoral alors que les acides gras de la famille n-3 d'origine marine ou végétale réduiraient ce risque (155, 156, 157, 158). Au niveau de ces modèles expérimentaux, les

lipides animaux interviendraient aussi bien dans l'étape de l'initiation que dans la promotion tumorale (159). Ils pourraient induire des mutations génétiques de différentes façons : l'oxydation des acides gras polyinsaturés des lipides alimentaires engendre la formation des composés radicalaires génotoxiques (160). Les lipides peuvent également moduler l'expression des gènes impliqués dans la suppression tumorale (161). De plus, des études récentes suggèrent que la formation des amines hétérocycliques au cours de la cuisson des aliments riches en protéines (viandes) peut être favorisée par la présence de matière grasse contenue dans la viande elle-même (3).

L'activité promotrice des graisses animales passerait par une stimulation de la prolifération cellulaire. En effet, l'acide linoléique, l'acide gras essentiel de la famille des polyinsaturés n-6, est à l'origine de l'acide arachidonique, lui-même précurseur des prostaglandines E2. Ces dernières sont des métabolites actifs stimulant la prolifération cellulaire. Un apport alimentaire important en acide linoléique aboutirait à une surproduction de prostaglandines et favoriserait le développement tumoral. Les acides gras de la famille n-3, plus particulièrement l'acide éicosapentaénoïque d'origine marine, entrent en compétition avec l'acide arachidonique au niveau de l'enzyme responsable de la synthèse des prostaglandines (la cyclo-oxygénase2) et inhibent la formation de ces composés.

Alors que la quasi-totalité des études expérimentales animales et écologiques (études de corrélation entre la consommation moyenne de graisses et le taux d'incidence ou de mortalité au niveau des populations) indique un effet promoteur d'une alimentation riche en graisses animales et le rôle protecteur des n-3 dans l'étiologie de plusieurs types de cancers, particulièrement du sein, du côlon et de la prostate, la plupart des études cas-

témoins ainsi que les plus grandes études prospectives de cohorte conduites jusqu'à maintenant n'ont pas mis en évidence de façon claire l'existence de telles relations (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

3- graisse alimentaire et cancer colorectal

Une méta-analyse de treize études cas-témoin fait apparaître un rôle double de l'excès de graisses, essentiellement via un apport énergétique élevé, mais aussi par l'intermédiaire du type de graisses consommé (12). En France, un apport important en matières grasses d'origine animal était associé à un risque élevé de cancer colorectal. Les données expérimentales font apparaître un effet néfaste de la consommation de graisses saturées, mais aussi des polyinsaturés n-6 tandis que les acides gras n-3 d'origine marine ont un effet protecteur sur la promotion de la cancérogenèse induite par les matières grasses animales.

La consommation importante de charcuteries est associée à un risque accru de cancer colorectal. Dans une méta-analyse de 13 études prospectives, il existait une augmentation de risque de 12 à 17% par 100g de viande consommés par jour, et de 49% par 25g de charcuteries (14). Les conservateurs de type nitrite pourraient augmenter le risque de cancer colorectal, par le biais de la formation intra colique de composés nitrés. Ceux-ci sont des alkylateurs puissants, et des mutations du gène *ras* situé sur le chromosome 12, typiques de ce type d'alkylation, ont été retrouvées dans la moitié des cas de cancer colorectal. Le deuxième mécanisme passerait par le rôle du fer héminique, responsable de réaction d'oxydation, avec création de radicaux libres. Ce mécanisme expliquerait également l'augmentation de risque associée à la consommation importante de viande rouge.

VIII- LE SEL ET LES SALAISONS

La relation entre la consommation de sel et certains cancers n'est pas fermement établie. Toutefois, de nombreuses études scientifiques indiquent que la consommation de charcuteries, très riches en sel, est associée au risque de cancer. De façon générale, il est recommandé de ne pas dépasser une moyenne de 6 à 8g de sel par jour.

1- Le sel et le cancer

Historiquement, les premiers composants de l'alimentation à avoir été soupçonnés d'être des facteurs de risque possibles du cancer de l'estomac sont les aliments conservés par salaison et fumés. La plupart des études menées jusqu'à présent ont montré qu'une consommation de poisson, viandes et de légumes conservés par salaison était associée à une augmentation du risque de développer un cancer de l'estomac. Dans les études où le rôle spécifique du sel de table a été étudié, le sel a également été reconnu comme un facteur de risque du cancer de l'estomac, conjointement ou indépendamment de la consommation d'aliments salés. On a pu estimer que le risque de cancer de l'estomac était multiplié d'un facteur compris entre 1,5 et 6,7 pour les sujets ayant les niveaux de consommation de sel les plus élevés par rapport à ceux ayant les niveaux les plus bas... (15,16)

2- Mécanismes de la cancérogenèse induite par le sel

On consomme du poisson conservé par le sel dans plusieurs régions du monde, notamment en Asie du sud. Le poisson salé façon chinoise provoque le cancer du rhinopharynx, et peut également provoquer le cancer de l'estomac. Des composés N-nitrosés sont susceptibles de se former durant le traitement et le

stockage des poissons, mais aussi de façon endogène, après ingestion, et ces composés peuvent agir comme des agents cancérogènes. La réactivation du virus d'Epstein-Barr par les substances chimiques présentes dans le poisson salé peut aussi être un mécanisme de la cancérogenèse (17).

Concernant le cancer de l'estomac, l'altération de la muqueuse intestinale par le sel, qui induirait ainsi la synthèse d'ADN et une prolifération cellulaire, est considérée comme un mécanisme favorisant la cancérogenèse, notamment lors de la survenue de mécanismes pré-cancéreux, en présence de composés cancérogènes ou encore dans les zones à risque de contamination par *Helicobacter pylori*.

3- Recommandations concernant le sel

D'une façon générale, il est recommandé de ne pas dépasser 8 grammes d'apport total (via les aliments et l'ajout à table ou dans la cuisine) en sel (NaCl) par jour. S'il reste à établir avec certitude la relation entre la consommation de sel et la prévention de certains cancers, des apports raisonnables en sel permettent également de prévenir les maladies cardiovasculaires.

Une consommation modérée des aliments salés ou conservés par salaison est recommandée, ainsi que la limitation de l'ajout de sel dans l'assiette ou pendant la cuisson. Les aliments salés à contrôler sont essentiellement les charcuteries et les fromages à forte teneur en sel, les produits salés pour l'apéritif, et certaines eaux minérales riches en sodium.

*Aliments protecteurs
du cancer*

Si la restriction de certains aliments est à considérer, il ne s'agit là que d'une partie de l'équation. Il faut également inclure certains aliments qui inhibent la propagation des cellules cancéreuses. En effet, les facteurs alimentaires peuvent intervenir lors de chacune des phases du développement tumoral, pour l'inhiber (tableau 9). Cela peut s'expliquer de nombreuses façons : effet antimutagène, effet antioxydant, action sur les mécanismes de croissance, de prolifération, de mort cellulaire par apoptose, ou sur les capacités de défenses immunitaires de l'organisme. Par ailleurs, l'alimentation peut intervenir à un niveau physiologique en entraînant une modification du profil hormonal impliqué dans les cancers hormono-dépendants.

On déduit alors, que le fait de modifier ses habitudes de vie en intégrant religieusement ces aliments pourrait se traduire par une prévention accrue contre la prolifération des cellules cancéreuses.

Tableau 9 : Facteurs alimentaires susceptibles d'intervenir dans la cancérogenèse.

Etapas de la cancérogenèse	Effets des aliments ou de leur nutriment	
	Cancérigène	Anti – cancérigène
Initiation => cellule initiée	Aflatoxine Nitrosamines Produits de pyrolyse Des viandes => effet mutagène	Vitamines (A,C,E) Micronutriments des fruits et légumes => effet antioxydant => effet anti-mutagène
Promotion => lésion précancéreuse	Graisses Alcool Sel (effet irritant)	Vit (A,E) Minéraux (Calcium, Sélénium) Micronutriments des fruits et légumes Fibres alimentaires => effet anti-oxydant, anti-proliférant
Progression => tumeur maligne	Graisses ?	Vitamines? effet sur capacités immunitaires ?
Invasion => métastases		

I- LES FIBRES ALIMENTAIRES

Les fibres alimentaires regroupent un ensemble de polysaccharides (plus la lignine) qui ne sont pas digérés par les enzymes du tube digestif et non absorbés par l'intestin.

Elles se rencontrent exclusivement dans les aliments d'origine végétale. On les retrouve notamment dans les légumineuses, les fruits, les légumes, les céréales, les produits à base de céréales, etc. Bien que les fibres alimentaires soient non digestibles, elles sont indispensables au processus de digestion (18).

Tableau 10 : teneur en fibres de quelques aliments (en g / 100g) (33)

<u>Céréales</u> Son de blé : 47,5 Farine de blé blanche : 3,5 Pain blanc : 8,5 Pain complet : 8,5 Riz blanc : 3,0 Flocon d'avoine : 7,2	<u>Légumineuses</u> Haricot blanc : 25,5 Pois chiche : 15,0 Lentille : 11,7 Petit pois : 6,3
<u>Légumes</u> Carotte : 3,7 Pomme de terre : 3,5 Choux : 3,4 Laitue : 1,5 Tomate : 1,4	<u>Fruits</u> Amandes : 14,3 Noix : 5,2 Banane : 3,4 Poire : 2,4 Pomme : 1,4

1-Fibres alimentaires et cancer

Les premiers résultats de recherches sur le rôle des fibres alimentaires dans la problématique du cancer datent des années septantes. Des chercheurs comme Trowell et Burkitt ont montré que les fibres alimentaires étaient susceptibles de réduire le risque d'apparition d'un cancer du gros intestin (19).

Ces premières études se basaient sur le taux étonnamment faible de cancers de l'intestin parmi les populations d'Afrique de l'Est et d'Asie où le régime alimentaire est particulièrement riche en fibres.

Les études sur animaux et les études expérimentales réalisées par la suite ont fait apparaître qu'une alimentation riche en fibres réduirait non seulement le risque de cancer du gros intestin, mais également d'autres cancers comme celui du sein.

Bien que le mécanisme d'action des fibres alimentaires au sein de l'organisme humain ne soit pas encore entièrement élucidé, il semble qu'elles exercent leur effet protecteur en présence d'autres nutriments tels que le bêta-carotène et la vitamine C des légumes et des fruits.

Pour en déterminer le mode d'action exact, des recherches supplémentaires sont indispensables. Les résultats d'études récentes vont dans le sens des hypothèses suivantes :

- Un régime alimentaire riche en fibres assure un transit plus rapide des aliments au travers du tube digestif. Par conséquent, la période au cours de laquelle des substances cancérigènes sont éventuellement présentes dans notre intestin et sont susceptibles d'y produire des dommages est abrégée.

- Plus la masse qui se déplace le long de notre tube digestif est importante, plus grandes sont les chances que les substances potentiellement cancérigènes soient absorbées par cette masse. En outre, certains sucs digestifs (tels que les acides biliaires), qui pourraient jouer un rôle dans l'apparition du cancer de l'intestin, se trouvent ainsi dilués.
- Une alimentation riche en fibres assure une réduction du taux d'œstrogènes qui accroissent le risque de cancer du sein.

On pense que ce sont des composants distincts des fibres qui sont à l'origine de ces différents mécanismes d'action.

Les études de corrélation, les études expérimentales et biologiques, uniquement basées sur les données d'études épidémiologiques analytiques, montrent un effet protecteur hautement probable de régimes alimentaires riches en fibres en ce qui concerne le cancer du côlon. Des résultats identiques ont été obtenus pour le cancer du pancréas et le cancer du sein. Pour les autres formes de cancer, on n'a pas encore pu mettre en évidence de relation directe.

➤Cancer du pancréas

Six études ont jusqu'à présent été consacrées à la relation entre cancer du pancréas et consommation de fibres. Cinq de ces études ont mis en évidence un effet protecteur et une réduction progressive du risque avec l'augmentation de la consommation de fibres. Il est par conséquent vraisemblable que les régimes alimentaires riches en fibres réduisent le risque de cancer du pancréas.

➤Cancer du côlon et du rectum

Les études montrent généralement que les fibres alimentaires (qu'elles proviennent des céréales ou des fruits et légumes) réduisent le risque de cancer du côlon. Ces résultats sont confirmés par les études écologiques, épidémiologiques et par l'identification des voies biologiques possibles.

Les résultats contradictoires des études épidémiologiques analytiques ne sont pas surprenants en raison de la diversité des types de fibres et de leurs origines. Malgré tout, on s'accorde sur le fait que les fibres alimentaires apportent une relative protection vis-à-vis du cancer du côlon (20, 21, 22).

➤Cancer de l'estomac

Seul un nombre limité d'études montrent un effet protecteur des fibres alimentaires vis-à-vis de l'apparition de cancer de l'estomac. Ces données sont insuffisantes pour permettre de formuler des recommandations, il faudra pour cela, un bon nombre d'études complémentaires.

II- LES VITAMINES ET MICRONUTRIMENTS ANTIOXYDANTS

Les micronutriments tels que les vitamines, les caroténoïdes et les minéraux sont des composants alimentaires essentiels qui contribuent à la bonne santé de l'organisme.

Les vitamines tirent leur nom des mots latins « vital » et « amine », d'une part parce qu'elles sont indispensables à la vie et d'autre part parce que l'on croyait autrefois qu'il s'agissait d'amines. La plupart de ces derniers ne pouvant être synthétisées par notre organisme, elles doivent être apportées par l'alimentation.

Il existe deux familles de vitamines : les hydrosolubles et les liposolubles. On dénombre 13 vitamines pour l'homme : 4 liposolubles (A, D, E et K) et 9 hydrosolubles (8 vitamines B et la vitamine C). Tandis que les vitamines liposolubles sont stockées dans le tissu graisseux, les vitamines hydrosolubles doivent être utilisées aussitôt par l'organisme. Toute vitamine hydrosoluble en surplus est éliminée par les urines. La vitamine B12 est l'unique vitamine hydrosoluble qui peut être stockée dans le foie durant de nombreuses années.

L'effet protecteur des vitamines et des micronutriments réside dans leur fonction antioxydante. Ces antioxydants permettraient de réduire les risques de maladies chroniques telles que les cancers en raison de leur capacité à renforcer les systèmes de défense cellulaires (23).

Au cours du processus normal de production d'énergie de l'organisme, le métabolisme de l'oxygène et de l'azote donne naissance à deux réactifs : les ROS (Reactive Oxygen Species) et RNS (Reactive Nitrogen Species) qui sont des radicaux libres hautement réactifs, dit aussi pro-oxydants. Ces derniers déclenchent des réactions en chaîne qui entraînent une oxydation rapide des molécules cellulaires. Une surexposition aux radicaux libres, également connue sous le terme de stress oxydant ou nitrosant, peut entraîner des dommages au niveau de l'ADN, des lipides et des protéines, ce qui peut provoquer une augmentation du risque de développement des cancers (23). Toute fois, des apports suffisants en antioxydants (par la voie des aliments et des compléments alimentaires) réduisent le risque de cancer chez les sujets prédisposés (25).

Tableau 11 : Corrélation entre vitamines et le cancer(119)

	A	β_c^*	D	E	K	B2	B6	B9	B12	C
Cancers										
Immunité										

β_c : bêta- carotène

 Corrélation prouvée

 Corrélation en cours d'évaluation

Les principales sources d'antioxydants dans l'alimentation humaine sont variées et se trouvent dans les céréales, les fruits, les légumes, le chocolat, les huiles et les boissons telles que le thé, le café et les jus de fruits. Les propriétés antioxydantes des plantes diffèrent en fonction des espèces et dépendent du type de culture, d'emballage, de transport, de stockage ainsi que de traitement commercial et individuel. Les antioxydants présents dans l'alimentation se composent de vitamine C, de vitamine E et de caroténoïdes tels que le bêta-carotène, le lycopène et la lutéine, ainsi que de sélénium et de zinc.

Largement étudiés in vivo, ils présentent une forte action antioxydante et sont généralement bien assimilés par l'organisme. À ces composants s'ajoutent les polyphénols, une famille de molécules (flavonoïdes et acides phénoliques) largement répandue dans les plantes, qui suscitent l'intérêt des chercheurs en raison de leur structure complexe et de leur importante action antioxydante,

Actuellement, les organismes de santé publique recommandent de manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour afin de réduire le risque de maladies chroniques tel le cancer. Plusieurs études sur l'alimentation ont

toutefois montré que la consommation moyenne de fruits et légumes s'élève à moins de trois portions par jour, et souvent moins chez les enfants (26, 27,28). Il a par conséquent été suggéré d'inclure les compléments alimentaires et les aliments enrichis comme des sources d'antioxydants dans le cadre de stratégies de prévention.

A- Vitamine C

1- Source de la vitamine C

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble. Tandis que la plupart des animaux sont capables de synthétiser la vitamine C, l'homme n'a pas cette faculté et doit l'obtenir par son alimentation. Les principales sources de vitamine C sont les fruits (fruits rouges) et les légumes. Pour assurer la couverture des besoins quotidiens en vitamine C, il est recommandé de consommer environ 500g de fruits et légumes par jour.

Tableau 12 : Fruits et légumes : teneur en vitamine C (23)

Fruits et légumes crus

Produits	Mg/100g
Cassis, persil frais, poivron rouge	160-200
Poivron vert, radis noir	100-150
Kiwi, poivron vert	70-100
Fraise, cresson, ciboulette fraîche	60-70
Orange et jus frais, citron, chou fleur, chou rouge	50-60
Oseille, mangue, groseille, citron vert, clémentine, mandarine, épinard	40-50
Pamplemousse et jus frais, mâche, jus de citron ou citron vert frais, laitue, cerfeuil, ail, mûre noire	30-40
Melon, fruit de la passion, nectarine, mûre, framboise, myrtille, jus d'orange ou de pamplemousse à base de concentré, jus de citron pasteurisé, radis , courgette	20-30

Aliments Cuits

Produits	Mg/100g
Poivron rouge	100-150
Poivron vert	70-100
Chou de Bruxelles, brocoli, ris de veau	50-60
Chou fleur, chou rouge, oseille, soupe aux légumes	30-40
Chou vert, ratatouille niçoise, foie de veau, foie de génisse	20-30

2- La vitamine C contre le cancer

L'acide ascorbique est considéré comme une molécule indispensable au développement biologique normal présentant par ailleurs une activité antioxydante. Des auteurs ont par ailleurs suggéré que des doses élevées pourraient prévenir le cancer, surtout les cancers touchant le tube digestif (29). De rares publications ont décrit un effet antiprolifératif cellulaire, généralement en relation avec les propriétés antioxydantes de la molécule (30,31). Il y a peu, de chercheurs français qui ont fait un grand pas en décryptant par différentes études que l'acide ascorbique ou vitamine C inhibe des gènes nécessaires à la progression de la division cellulaire (32).

Chez les souris, son effet antiprolifératif s'explique par son action de régulation négative sur des gènes. En outre, un traitement par des doses élevées d'acide ascorbique entraîne une réduction de la progression tumorale ainsi qu'une diminution du poids de la tumeur.

Chez l'homme, de rares essais cliniques réalisés sur l'effet de l'acide ascorbique sur le cancer ont montré des résultats divergents : certains indiquent un bénéfice, tandis que d'autres sont négatifs. Toute fois, nous pouvons noter

que les études positives ont été menées avec des injections intraveineuses de vitamine C, tandis que les études négatives ont impliqué des administrations orales. Des études cliniques où des patients ayant un cancer avancé recevraient des injections de concentrations élevées de vitamine C permettraient d'éclairer le débat sur son utilité thérapeutique.

B- Vitamine E

1- Sources alimentaires

La vitamine E recouvre une famille de huit molécules apparentées liposolubles, parmi elles, l'alpha-tocophérol qui est connu grâce à sa grande activité biologique et à son abondance dans le corps humain (33).

La Vitamine E est présente dans les viandes, les œufs, le foie, le lait et ses dérivés et également en abondance dans les huiles d'origine végétale ainsi que dans les fruits secs tels que noisettes, arachides et amandes.

Tableau 13 : Teneur de quelques aliments en vitamine E

Aliment	Portion	Teneur en vitamine E (mg/UI)
Huile de germe de blé	15 ml (1c. à soupe)	26,6 mg/40 UI
Épinards (congelés)	250 ml (1 tasse)	6,7 mg/10 UI
Huile de tournesol	15 ml (1 c. à soupe)	5,6 mg/8,4 UI
Pâte de tomates	125 ml (1/2 tasse)	5,6 mg/8,4 UI
Patate douce	1 (grosseur moyenne)	5,2 mg/8 UI
Graines de tournesol écalées	16 g (2 c. à soupe)	4 mg/6 UI
Amandes écalées	14 g/12 amandes	3,5 mg/5,2 UI
Brocoli (cuit)	250 ml (1 tasse)	2,6 mg/3,9 UI
Mangue	1 (207 g)	2,3 mg/3,5 UI

2- Vitamine E et cancer

La capacité de la vitamine E (alpha-tocophérol) de neutraliser l'oxydation provoquée par les radicaux libres oxygénés, à fait d'elle l'objet d'une multitude de recherches scientifiques au cours des dernières années. Pour l'instant, aucune n'a débouché sur une démonstration claire de son efficacité thérapeutique pour un usage spécifique.

Cependant, les données sont plus solides lorsque la vitamine E est associée à d'autres antioxydants comme la vitamine C, le bêta-carotène ou le sélénium surtout en matière de prévention contre le cancer de la prostate. Une étude portant sur 35 000 femmes âgées de 55 ans à 69 ans a conclu, en 1993, qu'un apport élevé en vitamine E (alimentation ou suppléments) pouvait réduire le risque du cancer du côlon (34). Par contre, au cours d'une étude épidémiologique plus récente (2002) portant sur 87 998 femmes et 47 344 hommes, on n'a pas observé de lien entre la prise de suppléments de vitamine E et une réduction du risque du cancer du côlon (36).

En 2004, des méta-analyses publiées, indiquent qu'une alimentation riche en vitamine E pourrait contribuer à réduire légèrement le risque du cancer rectal (37, 38).

C- Vitamine A

1- Source de vitamine A

La vitamine A est une vitamine liposoluble qui se présente, dans l'organisme, sous la forme de rétinol, de rétinal (dans la rétine), d'acide rétinoïque (dans les os et les muqueuses) ou de palmitate de rétinyle (réserves stockées dans le foie). L'organisme s'approvisionne directement en vitamine A à

partir des aliments où elle est présentée sous forme de rétinol et ses dérivés de manière exclusive dans les produits d'origine animale, et sous forme de caroténoïdes pro-vitaminiques essentiellement dans les produits d'origine végétale. Les foies de poissons et d'animaux d'élevage ont les teneurs les plus élevées en rétinol. Toutefois, ce sont les produits laitiers, le beurre et les œufs qui contribuent à la plus grande partie de l'apport. Les produits végétaux et certains produits animaux contribuent également à l'apport, sous forme de β -carotènes.

Tableau 15 : Sources alimentaires de vitamine A

Produits	Rétinol μ g/100g	β –carotène μg/100g	Vitamine A totale μg ER/100g
Produit animaux			
Huile de foie de morue	20000-25000		20000-25000
Foie	10000-15000	1250-1500	10200-15250
Foie gras, poisson gras	900-1000		900-1000
Beurre	700-800	500-750	780-925
Jaune d'œuf, caviar	500-600		500-600
Rognon de boeuf, parmesan, roquefort, fromage de chèvre	300-400		300-400
Rognons de veau et d'agneau, œuf entier, anchois, camembert, brie, gouda, reblochon, comté, beaufort, Edam, emmenthal, crème fraîche, lait entier en poudre	200-300		200-300
Produits végétaux			
Carotte (crue, jus)		11500-1200	1920-2000
Carotte cuite, pissenlit		8000-9000	1330-1500
Mangue, fenouil, ciboulette, poivron rouge		3000-4000	500-670
Melon, abricot, kaki, céleri, poivrons vert et jaune, macédoine, laitue, sauce tomate		1000-2000	170-330
Cornichon, tomate, pruneau sec, asperge, abricot en sirop, margarine (maïs ou tournesol)		500-1000	80-170

*ER : équivalent rétinol ; 6 μg de β-carotène ont la même activité vitaminique que 1μg de rétinol soit 1μg ER

2- Vitamine A et cancer

La vitamine A possède des propriétés anti radicalaires qui peuvent expliquer son effet bénéfique contre différentes formes du cancer et contre les maladies cardiovasculaires. De plus, sa propriété anti cancérogène pourrait être

en relation avec son effet de stimulation sur les gaps jonctions, son action immuno-modulatrice ou sa capacité à agir sur des enzymes impliquées dans la cancérogenèse.

Une étude a été menée en Chine pendant 5 ans sur un groupe de 29 584 personnes dans la province rurale du Linxian. Plusieurs types de suppléments ont été apportés dans des sous-groupes dont un qui comportait 15mg de carotène, 30 mg de vitamine E et 50 mg de sélénium/j. Ce supplément a réduit le taux de mortalité de 21 % et l'incidence des cancers de l'estomac.

Par ailleurs, le bêta-carotène semble avoir également une action importante dans la prévention primaire de nombreux cancers : pulmonaire, dermique, intestinal et œsophagien (40). L'Institut National du Cancer Américain recommande d'augmenter la ration de vitamine A. La ration optimale de bêta-carotène pourrait se situer entre 12 et 20 mg par jour.

D- Le sélénium

1- Source du sélénium

Le sélénium est un oligoélément, non synthétisé par notre organisme. L'homme se procure le sélénium à partir de certains aliments tels : les champignons, le foie, les crustacés, le poisson, l'ail, les rognons... Toute fois, à dose toxique ce dernier peut nuire à notre corps, cette dose est estimé à

400 µg /j. L'OMS recommande un apport quotidien de 50 µg à 200 µg pour les adultes, 20 µg pour les enfants.

2- Sélénium et cancer

Le sélénium a longtemps été présenté comme pouvant réduire le risque de certains cancers. Une étude hollandaise a évalué le rapport en taux de sélénium et risque de cancer de l'œsophage et celui de l'estomac dans une population de 120 852 hommes et femmes âgés de 55 à 69 ans. Ces volontaires ont été recrutés en 1986. Seize ans plus tard, 64 avaient eu un cancer de l'œsophage (carcinome), 112 un autre type de cancer de l'œsophage (adénocarcinome), et 114 un cancer gastrique (adénocarcinome). Les patients ayant eu un cancer ont été comparés à un panel de patients représentatifs n'en ayant pas eu. Les résultats de cette étude ont objectivé que : plus le taux de sélénium était élevé chez les patients, plus le risque de cancer de l'œsophage (carcinome) était faible. Les patients ayant eu ce cancer avaient donc un taux bas de sélénium. Un résultat bénéfique mais dans une moindre mesure est retrouvé pour le cancer de l'estomac. En revanche, cette caractéristique n'a pas été démontrée pour l'adénocarcinome de l'œsophage (41).

Cet effet anti cancérogène peut être expliqué par son action antioxydante, au niveau intracellulaire, il permet à l'organisme de produire la glutathion peroxydase, celle-ci travaille de concert avec la vitamine E pour protéger les membranes cellulaires contre l'oxydation provoquée par les radicaux libres, des substances impliquées dans le vieillissement et l'apparition de certains types du cancer (42).

III- LE CAFE ET LE THE

1- L'effet anti cancérogène du thé

Plusieurs études épidémiologiques ont déjà suggéré que les gens buvant du thé vert développaient moins de cancers du tractus gastro-intestinal. On sait également que les poly phénols du thé et des préparations de thé inhibent la formation et la croissance de tumeurs chez les rats et les souris. Par contre, le rôle du thé vert dans la prévention du cancer chez les humains demeure encore obscure.

Dans une étude chinoise, on a couplé 931 personnes qui venaient d'être diagnostiquées avec un cancer du colon, du rectum ou du pancréas avec des sujets en bonne santé d'un groupe contrôle. L'analyse des habitudes de vie des sujets a montré que les hommes qui consommaient au moins une tasse par semaine de thé vert depuis au moins six mois avaient dans l'ensemble moins de cancer du rectum, du pancréas et du colon que ceux qui n'en consommaient pas. Chez les femmes, également la consommation de thé vert a montré un risque moindre pour les trois types de cancer. L'étude a également révélé que plus les gens consommaient de thé vert, plus grande était la protection contre les trois types de cancer étudiés.

Les auteurs de l'étude conclurent que leurs résultats, couplés à ceux d'études antérieures sur les cancers de l'œsophage et de l'estomac, suggèrent que le thé vert a des effets protecteurs sur plusieurs types de cancer du tractus gastro-intestinal.

En effet, le thé vert occupe une place d'excellence car c'est l'aliment qui contient le plus de molécules anticancéreuses. Ces dernières sont représentées

par les catéchines (famille des flavonoïdes) qui occupent un tiers du poids des feuilles de thé. La catéchine la plus intéressante et la plus abondante est l'EGCG (épigallocatechine gallate). Celle-ci a la propriété d'empêcher l'angiogenèse, qui est indispensable à la formation de toute tumeur et à sa croissance. En outre, l'effet anti-cancérigène du thé revient également à son effet antioxydant dû à ses composés poly phénolique. Ces composés peuvent inhiber l'activité d'agents carcinogènes potentiels comme les nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques (43).

Cancers du système digestif : Deux scientifiques du National Cancer Institute ont séparément traité des données qui semblent lier la consommation du thé à une réduction des risques du cancer de l'appareil digestif et des autres cancers, ainsi que des études précliniques suggérant les effets préventifs du thé vert et du thé noir sur les cellules précancéreuses. Un certain nombre de nouvelles études portant sur le mécanisme chimio préventif des composés du thé dans le corps humain ont également été prouvées (48, 49, 50, 51).

Cancer de la bouche : L'étude de Junshi Chen, M.D., Académie chinoise la médecine préventive de Beijing, dont les résultats n'ont pas encore été publiés, est la première étude à démontrer qu'il existe un lien direct entre les effets préventifs du thé et les cancers humains. Pendant six mois, le Dr Chen a étudié 59 patients souffrant de lésions buccales et diagnostiquées précancéreuses. Il a remarqué qu'un traitement incluant un mélange de composants du thé noir et du thé vert administré par voie orale et appliqué directement sur la lésion contribuait à améliorer d'une façon importante les signes cliniques et à inhiber la prolifération des cellules précancéreuses. " Les résultats indiquent qu'un traitement par le thé peut retarder la progression des lésions précancéreuses du

cancer de la bouche, de dire le Dr Chen. C'est la première fois que l'on peut voir le thé tenir un rôle primordial dans la prévention de la formation du cancer chez les humains (45).

Cancer du colon : Les nouvelles recherches entreprises sur le cancer du colon, le deuxième type de cancer causant le plus de décès. Dans des études menées par Roderick H. Dashwood, Ph. D., Linus Pauling Institute, Oregon State University, la consommation du thé vert et du thé noir a inhibé la formation et le développement des premières lésions précancéreuses du colon chez les rats (47).

2- Effet anti-cancérigène du café

La relation potentielle entre café et cancer a suscité beaucoup d'intérêt et de questions depuis plusieurs décennies. Plus de 500 études épidémiologiques, réalisées en Amérique, en Europe et au Japon, ont été consacrées à l'étude du lien potentiel entre consommation de café et risque de développer divers cancers. Toutes ces études montrent le rôle bénéfique du café en matière de prévention de certains cancers.

Sur la base des connaissances actuelles, il apparaît que, pour la plupart des organes, il n'y a pas d'association entre une consommation modérée de café et une augmentation du risque de cancer. C'est le cas du cancer de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de la prostate, de l'ovaire et du cancer du sein chez la femme ménopausée. Dans divers organes, les données des études suggèrent que la consommation de café pourrait être associée à une réduction du risque de développer un cancer. C'est le cas des cancers de la cavité orale et du pharynx, du foie, de l'endomètre, de la peau, des gliomes et du cancer colorectal.

Pour le cancer du foie, trois méta-analyses regroupant au total 15 études cas-témoins et 8 études de cohorte montrent une nette réduction du risque de développer ce cancer : de 38 à 59 % chez les consommateurs comparés aux non-consommateurs et une réduction de 43 % pour chaque augmentation de 2 tasses de café/jour. Deux études concernant la cirrhose et le cancer du foie montrent une réduction de 40 à 50 % de la mortalité liées à ces pathologies en cas de consommation de café (54).

Pour le cancer colorectal, la majorité des 20 études cas-témoin et des 10 études de cohorte disponibles font état d'un risque réduit d'environ 12 % lié à la consommation de café. En effet, le café semble réduire l'excrétion de l'acide biliaire et du cholestérol qui sont des promoteurs de la cancérogénèse intestinale. Chez l'animal et les patients souffrants de cancer du côlon excrètent davantage de cholestérol fécal que les témoins (52, 53). Par ailleurs, L'action anticancérigène du café revient également à l'effet antioxydant des différents composants du café.

3- Boissons chaudes :

Une consommation régulière de boissons très chaudes peut endommager les cellules de la partie supérieure de l'appareil digestif, ce qui faciliterait l'apparition du cancer à ce niveau. Les cellules concernées ne pourraient plus se multiplier de façon normale à cause des dégâts endurés. Ceci augmenterait le risque d'apparition de tumeurs, surtout au niveau de l'œsophage. Neuf études ont mis en évidence une augmentation du risque de ce cancer lors de la consommation de boissons très chaudes. Par ailleurs, des examens au laboratoire ont décelé des cellules à un stade précancéreux. On en conclut que l'absorption de boissons très chaudes peut favoriser le développement d'un cancer de l'œsophage (55, 56, 58, 59).

IV-LES FOLATES

Les folates ou l'acide folique ou la vitamine B9 est une vitamine hydrosoluble. Elle constitue un précurseur métabolique d'une coenzyme, dite le tétrahydrofolate (FH et THF) impliquée notamment dans la synthèse des bases nucléiques constituant les acides nucléiques (ADN et ARN). Le THF intervient également dans la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histamine et la sérine.

1- Source de la vitamine B9

Les folates se trouvent en grande quantité dans les végétaux verts (en particulier les épinards et la salade), le foie, les céréales, les agrumes, les fromages à pâte persillée et les légumes. Il existe également une synthèse endogène au niveau de la flore intestinale.

Tableau 16 : Sources alimentaires de vitamine B9

Aliments	Portions	Folates*
Abats de volailles, grillés ou braisés	100 g (3 ½ oz)	345-770 µg
Foie d’agneau ou de veau, sauté	100 g (3 ½ oz)	331-400 µg
Légumineuses, cuites	100 g (3 ½ oz)	229-368 µg
Foie de porc, braisé ou sauté	100 g (3 ½ oz)	163-260 µg
Épinards, bouillis	125 ml (1/2 tasse)	139 µg
Asperges, bouillies	125 ml (1/2 tasse)	134 µg
Pâtes alimentaires enrichies, cuites	125 ml (1/2 tasse)	120-125 µg
Graines de lin	60 ml (1/4 tasse)	108 µg
Haricots de soya, bouillis ou sautés	125 ml (1/2 tasse)	83-106 µg
Brocoli, bouilli	125 ml (1/2 tasse)	89 µg
Laitue romaine	250 ml (1 tasse)	64 µg
Graines de tournesol, grillées	60 ml (1/4 tasse)	78 µg
Beurre de graines de tournesol	30 ml (2 c. à table)	78 µg
Betterave, cuite	125 ml (1/2 tasse)	72 µg
Haricots de soya, germés	125 ml (1/2 tasse)	64 µg
Épinards, crus	250 ml (1 tasse)	61 µg
Jus d’orange	125 ml (1/2 tasse)	58 µg
Choux de Bruxelles, cuits	4 choux (80 g)	50 µg
Gombo (okra), bouillis	125 ml (1/2 tasse)	39 µg
Noix, noisettes, avelines, déshydratées, non blanchies	60 ml (1/4 tasse)	33 µg

2- Acide folique et cancer

Huit études cas-témoins et trois études de cohorte ont évalué la relation entre le risque du cancer colorectal et les folates. Toutes ces études ont observé qu'un niveau élevé d'apports en folates était associé à une diminution du risque de cancer colorectal (60, 61, 62) : en général, le risque était réduit de 35% chez les sujets ayant la consommation de folates la plus élevée, dans les études cas-témoins, mais ces associations n'étaient pas toujours statistiquement significatives.

En outre, des taux élevés d'homocystéine dans le sang, en rapport avec un déficit d'apport alimentaire en folates, ont été associés à une augmentation du risque du cancer colorectal. Par ailleurs, il a été observé dans une large étude cas-témoin que les sujets homozygotes ayant des taux plasmatiques adéquats en acide folique, avaient trois fois moins de risque du cancer colorectal. L'effet protecteur de ce polymorphisme était absent chez les sujets déficients en folates. De plus, la consommation d'alcool en annulait les bénéfices : l'ampleur de l'augmentation de risque du cancer colorectal liée à la consommation d'alcool était plus importante chez les sujets ayant le génotype TT que chez ceux ne l'ayant pas. Trois essais d'intervention multicentriques sont en cours pour évaluer les effets de la supplémentation en folates sur la cancérogenèse colorectale ; leurs résultats apporteront des éléments de conclusion sur un éventuel bénéfice.

V- LES PRE- ET PRO-BIOTIQUES

Les pré biotiques sont des micros organismes vivants qui régénèrent, équilibrent et optimisent la flore intestinale, exercent ainsi une action positive sur les fonctions digestives et l'hygiène du tube digestif.

Toutes les bactéries **pro biotiques** connues appartiennent au groupe des bactéries ou lactobactéries :

- Lactococcus
- Lactobacillus
- Streptococcus
- Pediococcus
- Bifidobacterium
- Enterococcus

Les **pré biotiques** sont des composants alimentaires non digestibles. Ils ont un effet bénéfique pour l'hôte en stimulant sélectivement la croissance d'une ou plusieurs bactéries dans le côlon. Ce sont principalement des oligosaccharides ou des fructo-oligosaccharides.

Les pré et pro biotiques sont retrouvés essentiellement dans les produits laitiers fermentés et dans les légumes lactofermentés.

1-L'effet anti cancérigène des pré et pro biotiques

Les effets protecteurs éventuels des pré- et pro-biotiques reposent sur le fait que les fonctions bactériennes jouent un rôle prépondérant dans la physiologie de la muqueuse colique (65).

Cancer de l'estomac : Il est aujourd'hui admis que l'*Helicobacter pylori* est l'agent causal de pathologies de l'estomac : elle est responsable des gastrites chroniques, d'ulcères gastriques et duodénaux et elle joue un rôle important dans la genèse des cancers gastriques (adénocarcinomes et lymphomes). En 2009, les études sur l'efficacité des probiotiques pour aider à guérir cette infection ont fait l'objet de 2 méta-analyses. L'une d'elles porte sur 10 études réalisées sur un effectif de 963 patients, a montré que les bactéries lactiques de laits fermentés (lactobacilles et bifidobactéries), combinées à la trithérapie classique, augmentent de 5 % à 15 % les chances de guérison (63). L'autre faite de 8 études réalisées sur un effectif de 1 372 patients a conclu que les lactobacilles améliorent non seulement le taux de réussite du traitement classique, mais qu'ils atténuent aussi ses effets indésirables (64).

Cancer colique : en théorie les probiotiques sont capables d'empêcher le développement du cancer des intestins. Et cela grâce à leur capacité d'inhiber les processus inflammatoires au niveau intestinal et de neutraliser l'effet nocif des substances cancérogènes. Plusieurs études réalisées dans ce sens, ont objectivées que les patients atteints d'un cancer de l'intestin ont la flore intestinale fortement déséquilibrée. Dans d'autres études l'apport de lactobacilles modifierait l'activité de la nitroréductase et de la bêta-glucuronidase, enzymes de la flore intestinale impliquées dans le métabolisme des carcinogènes (65).

*Perspectives d'avenir
et essais de prévention*

I- LA SUPPLEMENTATION ALIMENTAIRE PAR LES MICRONUTRIMENTS

Le bénéfice réel de la supplémentation ou l'enrichissement de l'alimentation en certains micronutriments en vue d'assurer « la protection maximale » de l'organisme ; reste encore flou.

Des précisions sont indispensables sur l'effet à long terme d'apports en micronutriments supérieurs à ceux qui sont actuellement pratiqués ; c'est l'exemple de l'étude menée par Hennekens (1996) pourtant sur 22000 médecins américains suivis durant 12 années et conclut à l'inefficacité du Bêta-carotène administré à titre préventif.

En effet ; il faut savoir que les micronutriments tels que les vitamines C et E et β -carotène sont en fait des agents d'oxydo-réduction dont l'action au dessus d'une certaine concentration, peut s'inverser.

II- MODIFICATION DES HABITUDES ALIMENTAIRES

A côté du rôle propre de nutriments ou d'aliments, des comportements alimentaires regroupant plusieurs facteurs de risque ont été trouvés associés à un risque accru de cancer surtout colorectal. Leur détermination peut permettre de mieux cibler les conseils de prévention.

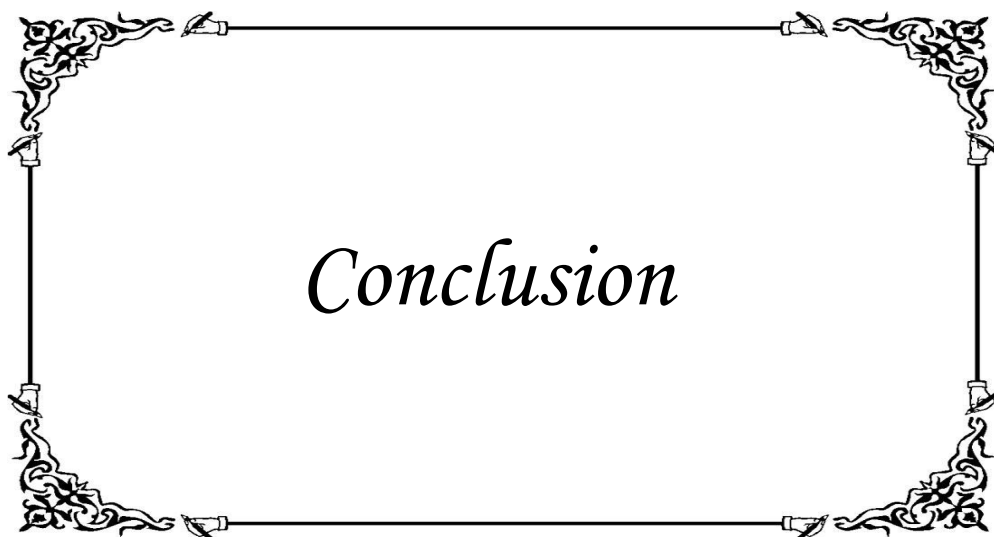
Des repas fréquents au cours de la journée, ou un grignotage, ont été trouvés associés à un risque accru de cancer colorectal (67).

Le comportement alimentaire occidental, riche en produits céréaliers raffinés, en viandes, charcuteries, boissons alcoolisées, snack (sandwich, pizza...), et pauvre en fruits et légumes, a été associé à un risque accru de

cancers digestifs, dans des études cas témoin et des études prospectives (69). Ajouté à cela, d'autres facteurs tel : le tabac, la sédentarité, l'obésité, etc.

Toute fois, il est difficile de nos jours de parvenir à la mise en place de ces recommandations, cela conduit à réfléchir sur la vision marocaine et sur la construction de notre mode alimentaire : notamment les habitudes, le plaisir et enfin la santé. Il y a donc une préoccupation de santé mais elle n'est pas un élément toujours bien présent, permettant de faire évaluer ces comportements alimentaires.

D'où l'intérêt des médecins et les nutritionnistes qui peuvent gérer cette politique de prévention car ils sont les détenteurs du message crédible et ils sont à proximité des patients et de leur famille.



Il ya quelques décennies, le cancer était une maladie totalement incurable avec une pathogénie inconnue. De nos jours, d'inconstables progrès ont été accomplis :

- On connaît de mieux en mieux les mécanismes de la cancérogénèse. Ceci est un acquis essentiel, car une bonne compréhension de l'ennemi est fondamentale afin de pouvoir mettre au point des armes capables de le combattre avec succès.
- On dispose de traitements efficaces à 50% : la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médical qui parviennent assez souvent, soit à éradiquer la tumeur, soit à la tenir en rémission pendant de nombreuses années.

Cependant les thérapies actuelles manquent de spécificité : la chirurgie, la radiothérapie, et surtout la chimiothérapie détruisent toutes cellules de l'organisme, à la fois celles qui sont saines et celles qui sont dégénérées. D'où le chemin de lutte contre le cancer reste considérable malgré tout l'effort fourni.

Le régime de type oriental mérite de prendre une grande place dans la lutte contre le cancer, et ceci pour plusieurs raisons :

- Il ne rapporte pas d'effet nocif sur la santé de l'être humain et ne comporte pas de carence.
- Il possède une valeur préventive tout à fait remarquable.
- Il a une valeur curative dans une proportion assez élevée de cas.
- Il aide à supporter la chimiothérapie et améliore le confort des patients.

- Il est valorisé par sa spécificité, car il respecte les cellules normales. Mieux encore, il renforce leurs capacités à normaliser ou à détruire les cellules malignes.

Cependant la diététique n'est pas toujours efficace. Elle enregistre des échecs, rares en prévention, plus fréquents en cure. Mais, elle reste une porte parmi les autres portes à découvrir :

- Comme méthode préventive, en association avec d'autres mesures : suppression du tabac et de l'alcool, diminution de l'exposition aux agents cancérogènes, apport vitaminique et minéral, etc.
- Comme traitement curatif, en association avec d'autres traitements classiques et seul après l'arrêt du traitement ou en phase de rémission.

On ne peut jamais prédire avec certitude dans quels cas le régime hypo toxique va réussir. Chaque malade est particulier : des milliers de paramètres interviennent, variable d'un individu à un autre. Il convient de tenir compte des résultats souvent bénéfiques de la diététique, sans se verser dans un pessimisme exagéré ou un optimisme outrancier.

Dix recommandations ont été suggérées par le Professeur Henri Joyeux pour améliorer nos habitudes alimentaires :

1/ Consommer au moins 4 fruits frais par jour, pour l'apport des fibres destinées à éviter une constipation opiniâtre, source de pullulation, putréfaction, et inflammation intestinale

2/ Réduire la consommation des produits laitiers à une seule portion de fromage à pâte dure et cuite, de chèvres ou de brebis par jour, afin d'éviter au maximum les produits laitiers de vache qui apportent trop de facteurs de croissance, destinés plus au veau et pas à l'Humain.

3/ Ne pas consommer de faux sucres tel que l'aspartame qui réduit les défenses immunitaires générale de l'organisme.

4/ Réduire la consommation de pain blanc qui se comporte comme un sucre rapide et qui apporte du Gluten en excès, souvent responsable de porosité intestinale, laissant passer en particulier des molécules qui devraient être évacuées naturellement.

5/ Manger de la viande rouge une seule fois par semaine afin de ne pas consommer trop d'acides gras saturés, toxiques en excès pour l'organisme.

6/ Consommer poissons et fruits de mer idéalement 3 fois par semaine, pour les acides gras essentiels et les minéraux et oligo-éléments de la mer.

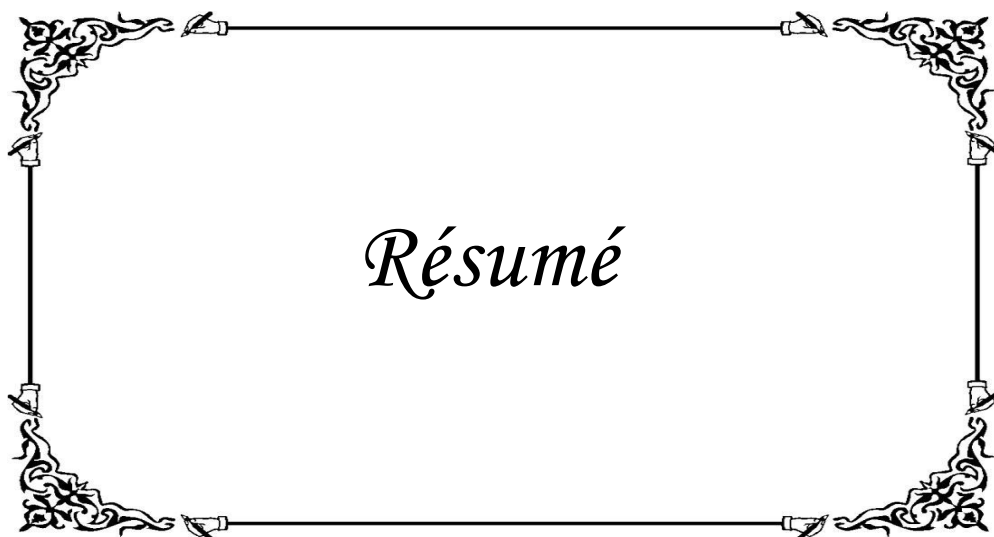
7/ Eviter toutes les boissons sucrées et dites tonifiantes, type coca, soda, redbull...

8/ Consommer dans toutes les salades de l'huile d'olive qui contient de grandes quantités de vitamine E et autres anti-oxydants, anticancers.

9/ Mastiquer tous les aliments, car la digestion commence dans la bouche grâce à la salivation qui peut ainsi atteindre 1 litre par jour et permet de donner aux aliments leurs qualités organoleptiques.

10/ Faire cuire les aliments à la vapeur douce, ne dépassant pas 95°C avec le classique couscoussier, afin de ne pas dénaturer les qualités nutritionnelles des aliments.

« Là où la médecine avait tout essayé, la rigueur de son régime donne des résultats souvent inespérés ...» *Pr Henri Joyeux*



RESUME

Titre : alimentation et cancers digestifs

Auteur : LYOUSSI Mouna

Mots clés : cancers digestifs- alimentation

Le cancer est devenu un fléau mondial en raison de son incidence croissante. Les cancers digestifs font partie de ce constat alarmant. Au Maroc, les cancers digestifs sont en recrudescence de telle sorte que leur incidence annuelle est de

940 000 cas pour le cancer du colon ou du rectum, de 870 000 cas pour le cancer de l'estomac, de 560 000 cas pour le cancer du foie, de 410 000 cas pour le cancer de l'œsophage et de 216 000 cas pour le cancer du pancréas et les chiffres ne cessent d'augmentés.

Malgré les progrès réalisés en terme de prise en charge de ces cancers, le pronostic reste sombre. La connaissance des facteurs de risque permettra d'instaurer une politique de prévention.

En effet, un tiers des cancers digestifs est lié aux habitudes alimentaires jugées néfastes par l'organisme. Les études analytiques et expérimentales qui ont été faites, tirent des conclusions qui sont solides pour la relation alimentation- cancer, certains parmi-elles décrivent un rôle favorable d'un apport élevé en fibres alimentaires, en fruits et légumes, en bêta-carotène et en vitamine C et E. D'autre part, la consommation d'alcool même modérée, d'aliments fumés, conservés ou cuits à haute température, ainsi qu'un excès en sel ou graisses alimentaires, semble être corrélé à un risque accru du cancer. Ceci revient à dire que la prévention primaire du cancer passe inévitablement par une modification de nos habitudes alimentaires.

SUMMARY

Title: digestive cancers and food

Author: LYOUSSI Mouna

Keywords: digestive cancer- food

Cancer has become a global problem because of its increasing incidence.

Digestive cancers are part of this alarming.

In Morocco, digestive cancers are increasing such that: 940 000 cases of cancer of colon or rectum, 870 000 cases of stomach cancer, 560 000 cases of liver cancer, 410 000 cases of esophageal cancer and 216 000 cases of pancreas cancer and the numbers are constantly augmented.

Despite progress in terms of management of these cancers, the prognosis is poor. Knowledge of risk factors will develop a prevention policy.

Indeed, one third of the causes of digestive cancers are linked to eating habits deemed harmful by the body. The analytical and experimental studies which were made in the world, draw the conclusions which are solid for the relation food-cancer, and numbers of them describe a favorable role when the food fibre contributions, out of fruit and vegetables, beta-carotenes, and vitamin C and E, are pupils. The even moderate food, alcohol consumption smoke, preserves or cooked high temperature has, as well as an excess out of salt or edible fats, seem to be correlated with an increased risk of cancers. This comes down to saying that the primary education prevention of cancers inevitably passes by a change in our eating habits.

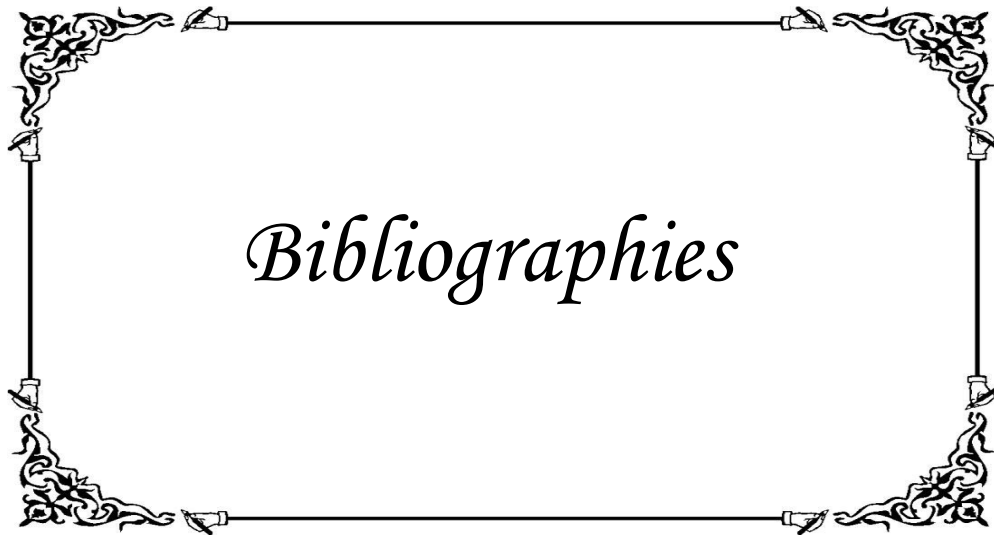
ملخص:

العنوان: سرطان الجهاز الهضمي والتغذية.

الكاتب: منى اليوسي

الكلمات الرئيسية: سرطان الجهاز الهضمي-التغذية

لقد أصبح السرطان مشكلة عالمية بسبب تزايد انتشاره, من ضمنه سرطان لجهاز الهضمي .
ففي المغرب سرطان الجهاز الهضمي في تزايد حيث بلغ سرطان المستقيم 940000 حالة، سرطان المعدة 870000 حالة، سرطان الكبد 560000 حالة، سرطان المرء 410000 حالة و سرطان البنكرياس 216000 حالة و الأرقام في تصاعد مستمر.
و على الرغم من التقدم الطبي الذي عرفه هذا المجال فنتنبؤ مستقبل الحالات المصابة بهذا الداء لازال غامضاً، لذلك ستمكن معرفة العوامل المسببة لهذا المرض من وضع سياسة وقائية.
وفي الواقع، ترتبط ثلث أسباب سرطانات الجهاز الهضمي بالعادات الغذائية المسيئة للذات.
إن الدراسات التحليلية و التجريبية التي أجريت عبر العالم، توصلت إلى نتائج مهمة تخص علاقة الغذاء بالسرطان، و أكدت مجموعة منها على أهمية بعض الأغذية في مقاومة السرطان، و من بينها الألياف الغذائية، الخضر و الفواكه، فيتامين هـ و ج.
بينما يشكل استهلاك الكحول و الأغذية المدخنة المصبرة أو المطبوخة في حرارة جد مرتفعة، و كذا ارتفاع نسبة الملح و الدهن، عوامل مسببة للسرطان.
و يحيلنا هذا إلى أن أية وقاية أولية من السرطان تمر حتما بالغذاء



Bibliographies

- [1] **World Cancer Research Fund.** Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington : American Institute of Cancer Research ; 1997.
- [2] **Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM.** Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:985-91.
- [3] 100) **Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen V, Lin YP, Haenszel W et al.** Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 645 – 654.
- [4] **Roman J, Serra L, Cerdo C, Oromi J.** Dietary factors and gastric cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71: 731 – 1735.
- [5] **Zheng, W., Gustason, D. R., Sinha, R., Cerhan, J. R., Moore, D., Hon C. P., Anderson, K. E., Kushi, L. H., Sellers, T. A. & Folsom, A. R et al** Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst..* (1998). 90: 1724 – 1729.
- [6] **Gold, L. S., de Veciana, M., Backman, G.M., Magaw, R., Lopipero, P., smith, M., Blumenthal, M., Levison, R., Bernstein, L., and Ames, B.N et al..** Chronological supplement to the Carcinogenic Potency Database: Standardized results of animal biossays published through December 1982. *Environ. Helth Perspect.* (1986), 67, 161 – 200.

- [7] **Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carratp A; PANKRAS II Study Group.** Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2003 Nov 20; 107 (4) : 635 – 41.
- [8] **Assessment of the health risk of dioxins:** re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation. May 25 – 29 1998, Geneva, Switzerland.
- [9] **Questions/réponses sur les dioxines et leurs effets sur la santé humaine;** OMS, Aide-mémoire N° 225 Juin 1999. (106)
- [10] **20 QUESTIONS SUR LES ALIMENTS TRANSGENIQUES,** OMS.
- [11] **Jacotot B, Campillo .** Nutrition humaine; épidémiologie et prevention nutritionnelle Masson 2003.
- [12] **Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornce J, Duffy S, et al.** The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies, *cancer Causes Control* 1997; 8:215-28.
- [13] **De Stefani E, Boffeta P, Brennan P, Deneao-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, et al.** Dietary carotenoids and risk of gastric cancer: a case control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:357-64.

- [14] **Sandhu MS, White IR, McPherson K.** Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:439-46.
- [15] **KOHLMEIER L, SIMONSEN N, VAN'T VEER P, et al.** Adipose tissue trans **fatty** acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997; 6: 705 -10.
- [16] **PETREK JA, HUDGINS LC, LEVINE B, HO M, HIRSDH J** .Breast cancer risk and fatty acids in the breast and abdominal adipose tissues. *J Nalt Cancer Inst*, 1994; 86: 53 –5 6.
- [17] **SIMONSEN et al.** Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the Euramic study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Clin Nutr*,1998; 68: 134 – 41.
- [18] **KOHLMEIER L, SIMONSEN N, VAN'T VEER P, et al.** Adipose tissue trans **fatty** acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1997; 6: 705 -10.
- [19] **PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J** .Cancer incidence in five continents. Vol. VII. Lyon (France). *IRAC Sci Publ*, 1997; 143: 316.

- [20] **MONROE KR, YU MC, KOLONEL LN, et al.** Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med*, 1995; 1: 827 – 9.
- [21] **GANN PH et al.** Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86: 281 – 6.
- [22] **HARVEI S, BJERVE KS, TRETALI S, JELLUM E, ROBSAHM TE, VATTEN L.** Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer*, 1997; 71: 545 – 51.
- [23] **HIETANEN E, BARTSCH H, BEREZIAT JC, et al.** Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients: a case-control study. *Eur J Clin Nutr*, 1994; 48: 575 – 86.
- [24] **Chen H, Ward MH,** Dietary patterns and adenocarcinoma of the oesophagus and distal stomach. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:137-44?
- [25] **HALLIWELL B. et al.** Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J. Clin. Nutr.* 2005; 81:268–276.
- [26] **POMERLEAU J. et al.** The challenge of measuring global fruit and vegetable intake. *J Nutr.* 2004; 134(5):1175–80.
- [27] **KIMMONS J. et al.** Fruit and vegetable intake among adolescents and adults in the United States: percentage meeting individualized recommendations. *Medscape J Med.* 2009; 11(1):26.

- [28] **CURRIE C. et al.** Young People's Health in Context. Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) Study: International Report from the 2001/2002 Survey. World Health Organization, 2004.
- [29] **HOWE GR, HIROHATA T, KISLOP TG, et al.** Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. 1999, 82: 561 –569.
- [30] **WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE** .Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med, 1990; 323: 1664 – 72.
- [31] **BOLDGOHM RA, VAN DEN BRANDT PA, VAN'T VEER P, et al..** A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon Cancer Res, (1994) 54: 781.
- [32] **SOPHIE BELIN et COLL.,** facultés de médecine et de pharmacie de Marseille. La vitamine C contre le cancer, un effet antiprolifératif. 2009
- [33] **TRABER MG.** Utilization of vitamin E. Biofactors. 1999; 10(2-3):115–120.
- [34] **Pelucchi et al.** Ann, Fibre intake and laryngeal cancer risk Istituto di Ricercher Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy Oncol.2003; 14: 162 – 167.
- [35] **Terry P, Lagergren J, Ye Wolk A, Nyren O.** Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology* 2001; 120:387-91.

- [36] **Pelucchi C, Talamini R, Galeone C, Negri E, Franceschi S, Dal Maso L, Montella M, Conti E, La Vecchia C et al.** Fibre intake and prostate cancer risk. *Int J Cancer*. 2004 Mar 20; 109(2): 278 – 80.
- [37] **Pelucchi C, La Vecchia C, Chatenoud L, Negri E.** dietary fibres and ovarian cancer risk. *Eur J Cancer*. 2001 Nov; 37(17): 2235 – 9.
- [38] **Institute of Medicine.** Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Vitamin C.
- [39] **BJELAKOVIC G. NIKOLOVA D. ET al.** Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct A8 ;(4) : CD004183. Review.
- [40] **Dr GERARD AMMERICH,** vitamine A et caner 2011.
- [41] **JESSIE STEEVENS PIET, A. VAN DEN BRANDT, BRANDT R. ALEXANDRA GOLDBOHM, LEO J. SCHOUTEN.** Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer sub types: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology* published online 14 December 2009.
- [42] **Graham S, Sielezny M, Marshall J, et al.** Diet in the epidemiology of Postmenopausal Breast Cancer in the New York State Cohort. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 3127 – 37.
- [43] **DR PHILIPPE PRESLES,** le thé vert: l’anti-cancer par excellence ; 2008
- [44] **Ji B-T, Chow W-H, Hsing Aw, McLaughlin JK, Dai Q, Gao Y-T et al.** Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers. *International Journal of Cancer*. 1997; 70: 255-258

- [45] **Clark LC, Marshall JR.** Randomized controlled chemoprevention trials in populations at very high risk for prostate cancer: Elevated prostate specific antigen and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001 Apr; 57(4Suppl 1): 185– 7.
- [46] **Chao A, ThuN MJ, Henley SJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE.** Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II. *Int J Cancer* 2002; 101:308-9.
- [47] **Zhou JR, Gugger ET, Tanaka T, Guo Y, Blackburn GL, Clinton SK,** Soybean phytochemicals inhibit the grow of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr.* 1999 Sep 129(9): 1628 – 35.
- [48] **Zeming Jin and Ruth S. MacDonald,** Soy Isoflavones Increase Latency of Spontaneous Mammary Tumors in Mice, the American Society for Nutritional Sciences *J. Nutr.* 132: 3186 – 3190, October 2002.
- [49] **Fondation contre le cancer** – Belgique, Café, thé & Cancer.
- [50] **Zeegers et al.** Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2001 30: 353 – 362.
- [51] **American Institute for Cancer research,** stopping Cancer before it starts, New York, 1999.

- [52] **GOLD EB, GORDIS L, DIENER MD, SELTSE R, BOITOTT JK, BYNUM TE, HUTCHEON DF**, Diet and other risk for cancer of the pancreas cancer 1985,55:460-467.
- [53] **SHENNAN DH. RENAL** carcinoma and coffe consumption in 16 countries *Br J Cancer* 1976, 33:127-136.
- [54] **Clark LC et al.**. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996 Dec 25; 276(24): 1957 – 63.
- [55] **WCRF/AICR. Food, nutrition and the prevention of cancer:** a global perspective: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. 1997.
- [56] **Equipe vitamine du Centre INRA** (institute national de la recherché agronomique – France) de Clermont-Ferrand, Station de Technologie des Produits Végétaux, Centre INRA d’Avignon Unité de recherché en toxicology nutritionnelle du Centre INRA de Dijon: QUALITES NUTRITIONNELLES DE LA TOMATE: LE CANDIDAT LYCOP.NE.
- [57] **Lowenfels AB, Maisonneuve P.** Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:197-209.
- [58] **Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC.** A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 391 – 398.

- [59] **Gartner R, Albrich W, Angstwurm MW.** The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors* 2001; 14(1-4): 199 – 204.
- [60] **World Cancer Research Fund, Food for Life,** preventing cancer through a healthy diet, London, 1999.
- [61] **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition and the prevention of Cancer:** A global perspective, Washington DC, 1997.
- [62] **Yu G-P, Hsieh C-C, Wang L-Y, Yu S-Z, Li X-l, Jin T-H.** Green-tea consumption and risk of stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 6: 532 – 538, 1995.
- [63] **SACHDEVA A. NAGPAL J.** Effect of fermentes milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized- controlled trials. *Gastrol hepatol.* 2009 Jan; 21(1): 45-53. Review.
- [64] **ZOU J. DONG J. YU X.** Meta-analysis : *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009 Oct, 14(5) : 97-107.
- [65] **Hakim IA, Harris RB.** Joint effects of citrus peel use and black tea intake on risk of squamous cell carcinoma of the skin. *BMC Derm* 2001; 1(3).

- [66] **Dufresne CJ, Farnorth ER.** A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. *J. Nutri Biochem* 2001; 12(7): 404 – 421.
- [67] **DE VERDIER MG. LONGNECKER MP.** Eating frequency—a neglected risk factor for colon cancer? *Cancer Causes Control* 1992; 3; 77-81.
- [68] **Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Barrett MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D.** Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2001; 153:680-7?
- [69] **MIZOUE T. YAMAJI T. TABATA S. YAMAGUCHI K. SHIMIZU E. MINESHIAM. ET al.** Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men: the Self-Defense Forces Health Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:338-45.
- [70] **CREPPY et al.** Les mycotoxines, 2002
- [71] **Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS.** Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921-9.
- [72] **Liou I, Kowdley KV.** Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:S11-S16 (3 supp11).
- [73] **Chen SY, Chen CJ, Tsai WY, Ashan H, Liu TY, Lin JT, et al.** Association of plasma aflatoxin B1-albumin adduct level with plasma selenium level and genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and T1; *Nutr cancer* 2000, 38:179-85.

- [74] **HARRIS, C.C.** Chemical and physical carcinogenesis advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res*, 51: 5023S, 5044S, 1991.
- [75] **Omer RE, Verhoef L, Van't Veer P, Idris MO, Kadaru AM, Kampman EP et al.** Peanut butter intake, GSTM1 genotype and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Sudan. *Cancer Causes Control* 2001; 12:23-32.
- [76] **Pandey M, Shukla VK.** Diet and gallbladder cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:365-8.
- [77] **Rai A, Mohapatra SC, Shukla HS.** Correlates between vegetable consumption and gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15:134-7.
- [78] **Serra I, Yamamoto M, Calvo A, Cavada G, Baez S, Endoh K, et al.** Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer* 2002; 102:407-11.
- [79] **Body G.** le cancer du sein chez la femme jeune : A-t-il des particularités sur les plans diagnostics, thérapeutiques et pronostics, *Revue Fr gynécol Obs.* 1994; 89, 11, 570-572.
- [80] **Robert. E, Tarone PH.D.** The excess of patients with advanced breast cancer in the Canadian national breast screening study. *Cancer*, 1995; 75; 4:994-1003.
- [81] **Rosen, P-P, Lesser PH-D, David W, Kinne MD; Edward J, Beattie M-D et al.** Breast cancer in women 35 years of age or younger. *Ann Surg*, 1984; 199, 2: 133-141.

- [82] **Pereyl, Schorder et DF.** Cancers du sein Héréditaires: Schweiz-Rundisch-Med – Prux Aug 27, 1996; 85(35); 1039-1035.
- [83] **Malkind, Jolly K W, Barbbiers N. et AL.** Germline mutation Second malignant neoplasme N. Eng.J.Med,1992; 326: 1306-15.
- [84] **Mauvais – Jarvais P; Gompel A.** Hormones et sein En amant du cancer Paris: flammarion Medecines sciences 1989.
- [85] **FARBER, E. AND SARMA, D.S.R**chemical carcinogenesis the liver as a model , In : Masknes, A .P., Ebbessen, P. and Burny , A. (eds.), concepts and theories in carcinogenesis, PP. 185-22 Proceedings of the 4th Annual symposium of the european organization for cooperation in cancer prevention studies, 1986.
- [86] **PLU- BUREAI G.** Contraception orale et risque de cancer : la revue du praticien, 1995 ; 78 :114-120. (30)
- [87] **RIBERIO GG, SWINDELLR.**Theprognosis of breast carcinoma in women aged less than 40 yaers.clin.radiol, 1981; 32,231_236.
- [88] **PIK EMC, HENDERSON BE; A,ROY**S.Breast cancer in young women and use of oral contraceptives:possible modifying effet of formulation and age at use.Lancet, 1983; 2,926_30.
- [89] **WHITE EMALONE K E; WEISS NS, DALING JR.**Breast cancers us women in relation to oral contraceptive use. J. Na cancer inct, 1994; 86: 505-14.
- [90] **George Cheyne,** An essay on Regimen Londres, 1740; 45:114-120.

- [91] **PIERPONT BOWKER.** The Indian vegetable Family instructor
Utica; New York, 1851.
- [92] **Vineis P. Mc Micheal A.** Interplay between hétérocyclique amines in
cooked meat and metabolic phenotype in the etiology of colon cancer.
Cancer Causes Control 1996;7;479-86.
- [93] **N.J. GOODERHAM et al.** “Heterocyclic amines: evaluation of their
role in diet associated human cancer “British Journal of Clinical
Pharmacology, 1996, n° 42, pp 91-98.
- [94] **Sugimura. T.** Overview Of carcinogenic heterocyclic amines. Mutat.
Res 1997; 376:211-9.
- [95] **Lang NP ; Butler MA, Massengill J,** Lawson M, Stotts RCHauer-
Janssen M et al. Rapid metabolic phénotypes for acetyl transferase
and cytochrome P450 1A2 and putative exposure to food borne
heterocyclic amines increase the risk for colorectal cancer of polyps.
Cancer Epidemiol Biolamines Prev 1994 ;3 :675-82.
- [96] **ROBERT. E, TARONE PH.D.** The excess of patients with advenced
breast cancer in the canadian national breast screening study. Cancer ;
75 ; 4.994-1003,1995.
- [97] **Boffetta et col.,** The burden of cancer attributable to alcohol
drinking, International Journal of Cancer, Vol 23, mars 2006.
- [98] International Agency for Research on Cancer (IARC) 1988.
- [99] **Roberts-Thomson IC, Ryan P, Khoo KK .**Institut de developpement
économique et social. Enquete socio-économique.

- [100] **Institut de developpement economique et social.** Enquete socio-économique.
- [101] **Pereyl, Schorder et DF.** Cancers du sein Héréditaires: Schweiz-Rundisch-Med – Prux Aug 27, 1996; 85(35); 1039-1035.
- [102] **Nutrition metabolique et diététique.** Pathologie medicale,flammarion.
Vineis P. McMichael A.Interplay between heterocyclic amines in cooked meat and metabolic phenotype in the etiology of colon cancer. Cancer Causes Control 1996 ; 7 :479-86. (
- [103] **Nutrition métabolique et diététique.** Pathologie medicale, flammarion.
Vineis P. McMichael A.Interplay between heterocyclic amines in cooked meat and metabolic phenotype in the etiology of colon cancer. Cancer Causes Control 1996 ; 7 :479-86.
- [104] **N. J. GOODERHAM et al.** « Heterocyclic mines: evluation of their role in diet associated human cncer « British Journal of Clinical Pharmacology, 1996, n° 42, pp 91-98.
- [105] **Sugimura. T.** Overview of carcinogenic herocyclic amines. Mutat.Res 1997 ; 376 : 211-9.
- [106] **Lang NP, Butler MA, Massengill J, Lawson M, Stotts RCHauer-Janssen M et al.** Rapid metabolic phenotypes for acetyl transferase and amines increase the risk for colorectal cancer of polyps. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994 ; 3 : 675-82.
- [107] **Chaouki N, El Gueddarai. B.** approche épidemiologique descriptive du cancer au Maroc à travers l'activité de l'INO 1980-1987.Bull. Cancer, 1991; 78,603-609.

- [108] **Roberts- Thomson IC, Ryan P, Khoo KK, Hart WJ, MCMicheal AJ, Butler RN et al.** Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia. *Lancet* 1996 ; 347 :1372-4.
- [109] **Zheng, W., Gustafson, D. R., Sinha, R., Moore, D., Hong, C. P., Anderson, K. E., Kushi, L. H., Sellers, T. A ; & Folsom, A. R. et al.** Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*(1998). 90 : 1724-1729.
- [110] **Ward, M. H., Sinha, R., Keineman, E. F., Rothman, N., Markin, R., Weisenburger, D. D., Correa, P. & Zahm, et al.** Risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus with meat cooking method and doneness preference. *Int. J. Cancer*,(1997) 71: 14-19.
- [111] **Augustsson, K., Skog, K., Jagerstad, M., Dickman, P. W. & Steineck, G.** Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* (1999).
- [112] **Alan E. Norrish, Lynnette R. Ferguson, Mark G. Knize, James S. Felton, Susan J. Sharpe, Rodney T. Jackson** Heterocyclic Amine Content of Cooked Meat and Risk of Prostate Cancer *J Natl Cancer Inst.* 1999 Dec 1 ; 91 (23) : 2038-44.
- [113] **Humblot C, Kassie F, Hugon-Baudon L, Kun smuller S, Lhoste EF** – Flore, colique, alimentation et modulation de la génotoxicité d'une amine hétérocyclique *Bulletin du Cancer*, Mai 2001, . Volume 88, Numéro 5, 496-501, XXIe FORUM DE CANCEROLOGIE.

- [114] **Tavan E 1, Cayela C 2, Antoine JM 2, Cassand P 1** – Effets protecteurs du lait et de laits fermentés vis-à-vis de la cancérogenèse colique induite par les amines hétérocycliques, les marqueurs précoces Bulletin du Cancer ,Mai 2001, . Volume 88, Numéro, 5 496-501, XXIe FORUM DE CENCEROROLOGIE.
- [115] **Lederer J. Alimentation et prevention du cancer.** Editions Maloine 1995 Beaune P. alimentation et cancer: interactions entre génétique et xénobiotiques ; Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : B20-B25.
- [116] **Mc Glynn KA, Rosvold EA, Lustbader ED, Hu Y, Clapper ML, Zhiu T et al.** Susceptibility to hepatocellular carcinoma in associated with genetic variation in the enzymatic detoxication of aflatoxin B1. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 2384-7.
- [117] **Hussain SP, Harris CC. P53** mutation spectrum and load : the generation of hypotheses linking the exposure of endogenous or exogenous carcinogens to human cancer. Mutat Res 1999; 428 : 23 - 32.
- [118] **Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Simonato L, Zambon P, Nagri E, et al.** Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 2000; 87:289-94.
- [119] **Agundez JA, Olivera M, Ladero JM, Rodriguez-Lescure A, Ledesma MC, Diaz-Rubio M et al.** Increased risk for hepatocellular carcinoma in Nat2- slow acetulors and Cyp2D6-rapid metabolizers. Pharmacogenetics. 1996; 6 : 501 – 12.

- [120] **AZEMAR B**, etude du role de l'ochratoxine A, une mycotoxine alimentaire dans l'induction des cancers des voies urinaires chez l'Homme. Mécanisme (UMR INRA/INPT/ENVT n° 1089) – Auzeville Tolosane Institut National de la Recherche Agronomique.
- [121] **ROTHMAN K, KELLER A**. The effect of exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J Chronic Dis 1972, 25: 711 – 716.
- [122] **TUYNS AJ, ESTEVE J, RAYMOND L, BERRINO F, BENHAMOU E et coll**. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol : IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer 1988, 41: 483 – 491.
- [123] **ANONYME. CNERNA, CNRS**. Alimentation et cancer evaluation des données scienti- fiques. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 1996.
- [124] **ADAMI HO, HSING AW, MCLAUGHLIN JK, TRICHOPOULOS D, HACKER D et coll**. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. In J Cancer 1992, 51 : 898 – 902.
- [125] **LONGNECKER MP, ENGER SM**. Epidemiologic date on alcoholic beverage consumption and risk of cancer. Clin Chim Acta 1996, 246: 121 – 141.

- [126] **DE BAC C, STROFFOLINI T, GAETA GB, TALIANI G, GIUSTI G.** Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994, 20: 1225 – 1230.
- [127] **IKEDA K, SAITOH S, KOIDA I, ARASE Y, TSUBOTA A et coll.** A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993, 18: 47 – 53.
- [128] **IKEDA K, SAITOH S, KOIDA I, ARASE Y, TSUBOTA A et coll.** A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993, 18: 47 – 53.
- [129] **Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J.** Diel and squamous-cell cancer oh the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76:7-12.
- [130] **ATTALI P, PROD’HOMME S, PELLETIER G, PAPOZ L, BUFFET C, ETIENNE JP et al.** Carcinomes hépatocellulaires en France. Aspects cliniques, biologiques et virologiques chez 197 malades. *Gastroenerol Clin Biol* 1985, 9: 396 – 402.
- [131] **RENARD P, HILLON P, BEDENNE L, FOUROT M, MILAN C et coll.** Marqueurs du virus B et alcoolisme chronique. Préalence et facteurs favorisants. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991, 27: 7 – 12.

- [132] **NAKANUMA Y, OHTA G.** Morphology of cirrhosis and occurrence of hepatocellular carcinoma in alcoholics with and without HBsAg and in non-alcoholic HBs Ag positive patients. A comparative autopsy study Liver 1983, 3 : 213 – 237.
- [133] **BRECHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM, DUHAM G, CALLARD P et coll.** Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. N Engl J Med 1982, 306: 1384 – 1387 227.
- [134] **PATERLINI P, DRIS F, NALPAS B, PISI E, FRANCO D et coll.** Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients : a study of a low-endemic area. Hepatology, 1993; 7 : 20 – 29.
- [135] **LEANDRO G, COLLOREDO G, COZZOLONGO R, ELBA S.** Hepatocellular carcinoma in cirrhotics patients: role of hepatitis B virus. Ital J Gastroenterol 1990, 22: 66 – 69.
- [136] **NALPAS B, FEITELSON M, BRECHOT C, RUBIN E.** Alcohol, hepatotropic viruses and hepatocellular carcinoma. Alcoholism Clin Exp Res 1995; 19: 1089 – 1095.
- [137] **ZANETTI A.** Hepatitis B vaccination: an important method of preventing HBVrelated hepatocellular carcinoma. Ital J Gastroenterol 1992, 24: 100 – 102.
- [138] **LEE CL, KO YC.** Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Pediatrics 1997, 99 : 351 – 353.

- [139] **SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VA DEN BRANDT PA, FOLSOM AR et al.** Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998, 279: 535 – 540.
- [140] **Mayne ST, Navarro SA.** Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr* 2002; 132:3467S- 3470S (SUPPL11)
- [141] **MENDELSON JH, LUKAS SE, MELLO NK, AMASS L, ELLINGBOE J, SKUPNY A.** Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988, 94: 464 – 467. (
- [142] **BOUTRON-RUAULT MC, SENESSE P, FAIVRE J, COUILLAUT C, BELGHITI C.** Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma carcinoma sequence? *Nutr Cancer Res* 1996, 26 : 337 – 346.
- [143] **GINSBURG ES, MELLO NK, MENDELSON JH et coll.** Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996, 276: 1747 – 1751.
- [144] **STOCKS P.** Cancer incidence in NorthWales and Liverpool region in relation to habits and environment *Brit Emp Cancer Campaign 35th Annual report suppl to part 2* 1957, 1 : 127.
- [145] **LONGNECKER MP, ORZA MJ, ADAMS ME, VIOQUE J, CHALMERS TC.** A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990, 1: 59 – 68.

- [146] **BOUTRON-RUAULT MC, SENESSE P, FAIVRE J, COUILLAUT C, BELGHITI C.** Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma carcinoma sequence? *Nutr Cancer Res* 1996, 26 : 337 – 346.
- [147] **GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, RIMM EB, TRICHOPOULOS D et coll.** Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993b, 85: 875 – 884.
- [148] **MA J, STAMPERFER MJ, CHRISTENSEN B, GIOVANNUCCI E, HUNTER DJ et coll.** Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997, 57: 1098 – 1102.
- [149] **Servais P,PhD,**pesticides et cancer dossier realise par l'association belge contre le cancer.
- [150] **Thomas k.et gallant P.**Pesticides:POURQUOI LES PESTICIDES SONT DANGEREUX?
- [151] **Graham DY.** Helicobacter pylori infection is the primary cause of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000; 35:90-7(suppl12).
- [152] **Barrett JH, Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Forman D.** Nitrate I drinking water and the incidence of gastric esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes & Control* 1998; 9: 153 – 159.

- [153] **World Health Organization.** Evaluation of certain food additives and contaminants. 44th report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives, Technical report series 859, WHO, Genève, p 29 – 35.
- [154] **National Research Council.** Nitrate and nitrite in drinking water. National Academy Press, Washington, 1995, 63 p.
- [155] **European Commission Directorate.** Opinion on nitrate and nitrite expressed on 22 September 1995. Annex 4 to Document III/5611/95.
- [156] **Radoslav Goldman and Peter G. Shields,** Food Mutagens, the American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. , March 2003. 133: 965S-973S.
- [157] **Kotin P., Falk H.L. and Busser R.** – Distribution, retention, and elimination of 14 C -3, 4 benzpyrene after administration to mice and rats. (1959), Cancer Inst, 23, 541-555.
- [158] **International agency for research on cancer (IARC).** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans; Polynuclear aromatic compounds, part 1, chemical, environmental and experimental data 1983, vol. 32, 57 – 62.
- [159] **INSERM (2001) – Expertise collective** – Susceptibilités génétiques et expositions professionnelle. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
- [160] **INERIS, BENZO,** Version N°3/novembre 2003.
- [161] **Rish H, Jain N, Choi NW, et al.** Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am J Epidemiol 1985; 122: 947 – 959?
- [162] **VOUSDEN et al,** 1994; Gessain et al, 2000; Kuper et al, 2000)



Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme des amines hétérocycliques.

Figure 2 : Aflatoxine B1 et cancérogenèse.

Figure 3 : Quantité moyenne de benzo(a)pyrène absorbé chaque jour à partir de différentes sources.

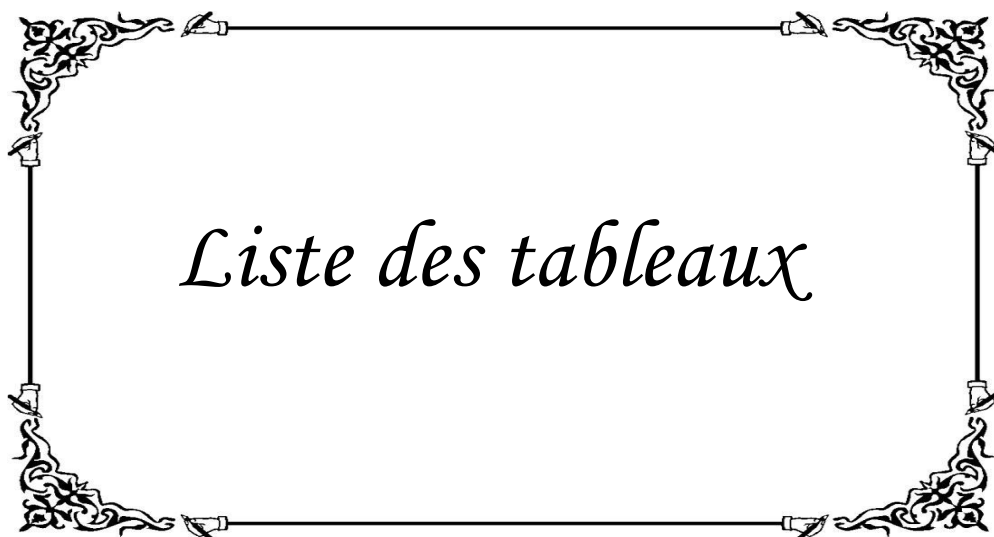


Tableau 1 : Anomalies moléculaires rencontrées dans quelques cancers.

Tableau 2 : Incidence et nombre de cancers attendus annuellement pas sexe
(RECRAB, 2005).

Tableau 3 : Les sept premières localisations du cancer (les deux sexes)
(RECRAB, 2005).

Tableau 4 : consommation d'alcool et risque du cancer de la bouche et du
pharynx : résultats des études de cohorte.

Tableau 5 : consommation d'alcool et risque du cancer du larynx : résultats
des études de cohorte.

Tableau 6 : consommation d'alcool et risque du cancer de l'œsophage :
résultats des études de cohorte.

Tableau 8 : Les principaux HAP, classés selon différents critères.

Tableau 9 : Facteurs alimentaires susceptibles d'intervenir dans la
cancérogenèse.

Tableau 10 : teneur en fibres de quelques aliments (en g / 100g).

Tableau 11 : Corrélation entre vitamines et le cancer.

Tableau 12 : Fruits et légumes : teneur en vitamine C.

Tableau 13 : Teneur de quelques aliments en vitamine E.

Tableau 15 : Sources alimentaires de vitamine A.

Tableau 16 : Sources alimentaires de vitamine B9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الجهاز الهضمي والتغذية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: منى اليوسي

المزودة في: 10 شتنبر 1986 بالجديدة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الجهاز الهضمي – التغذية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: أحمد بنكيران
مشرف	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي
	السيد: محمد إيشو
	أستاذ في طب الأورام السرطانية
	السيد: منصف رابحي
	أستاذ في الطب الباطني
أعضاء	السيد: خالد الصاير
	أستاذ في جراحة الأحشاء
	السيد: حسن صفات
	أستاذ في العلاج الإشعاعي