



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIERABAT



Année : 2021

Thèse N° :368

LES ALIMENTS FAVORISANT LE CANCER ET CERTAINES MALADIES INFECTIEUSES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR :

Madame Sarah Slimani

Née le 03 Avril 1994 à Rabat

De l'École Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Aliments - Cancer - Contamination alimentaire - Facteurs de risque-Infection -
Prévention nutritionnelle

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Madame Saïda TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِمُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur 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
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique**

Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –**Doyen de**

la FMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENSOU DA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du**

Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale **Doyen de**

FMPT

Pr. BENSOU DA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Directeur du CHIS
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*
MohammedV

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale –

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie

Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Hôp.Ar-razi Salé
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur**

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Abulcassis
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP**

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Hôp.Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-**Directeur**

Urologie
Endocrinologie et Maladies

Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Périphérique **V-D chargé Affaires Académiques et Etudiantines**
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale
Pédiatrie -**Directeur Hôp.**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire et

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire

Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
disponibilité
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et

Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp.**

Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (**mise en**

Pédiatrie
Radiologie

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najja

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie

Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire

Directeur Hôpital Ibn Sina Marrakech

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
réparatrice
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Hôp.des Spécialités

Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur**

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur**

ERSSM

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et
Bromatologie	
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation Pr.
ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies
métaboliques	
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie

Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *
Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-

Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
publique et Hyg.
AOUT 2015
Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation Pr.
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et

O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé

Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae
Cytogénétique

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et

Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUEH SAAD*

Radiologie
Stomatologie et Chirurgie

O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et
Pharmacie Chimique	
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen
chargé de la Recherche et de la Coopération	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

**Mise à jour le 09/04/2021 KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines FMPR**



DEDICACES



À

FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À

SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées

Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

À

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Belkhir ELFAROUK

Inspecteur Général des FAR

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohamed ABBAR

Professeur d'Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération



À

À Monsieur le Médecin Général de Brigade

El Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie

Médecin-Chef de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed EL BAAJ

Professeur de Médecine Interne

Médecin-Chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect,

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel

Karim FILALI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'ERSSM

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération.

À

Monsieur le Général de division

Abdallah HAMDOUN

En témoignage de notre considération la plus distinguée

Et notre vive gratitude.

Je dédie ce mémoire...

À ma chère maman,

La plus merveilleuse des mamans

*Ma fierté et ma source de bonheur, aucun mot ne saurait décrire les sentiments
que j'ai pour toi.*

*Merci d'être toujours la première à applaudir mes réussites, de faire de moi ta
priorité.*

*Si je suis médecin aujourd'hui c'est grâce à toi, à tes sacrifices et à tes prières.
Ce travail est le fruit de ton soutien inconditionnel et de ton amour immesurable.*

À mon cher papa,

*Les mots ne suffiront pas pour exprimer l'amour, l'estime et le respect que je te
porte.*

*Merci de m'avoir protégée, guidée, et encouragée à chaque étape de ma vie,
d'avoir cru en moi tout au long de mon parcours.*

*Ce travail est l'aboutissement de ton soutien qui m'a toujours donnée la force
pour persévérer et donner le meilleur de moi-même.*

À la mémoire de ma grand-mère Lalla Boutaina Sahaba Saïdi

*Je ne saurais exprimer mon immense chagrin en ton absence, tu es partie trop
tôt...*

*Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme
Puisse Dieu t'accueillir dans son vaste paradis.*

À ma famille,

*Pour votre gentillesse et générosité incomparables,
Pour tous les précieux moments passés à vos côtés.*

À mon maître, Professeur Achouri,

*C'est un honneur d'avoir été une de vos élèves et d'avoir profité de votre savoir.
Vous êtes un homme de valeur, consciencieux et très respectueux,
Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.*

À ma chère amie Sara El Ghaffouli et à sa maman Tata Rabea El Meliani,

Sara, ma sœur et ma confidente, merci de m'avoir soutenue inconditionnellement

C'est un bonheur de t'avoir à mes côtés,

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude de t'avoir comme amie

Tata Rabea, vous êtes une grande dame que je respecte énormément,

Je vous remercie pour votre affection et vos encouragements permanents.

À ma chère amie Karima Sifnasr et à sa maman Tata Halima Alaoui,

Karima, une amie exceptionnelle et unique, une sœur aimable

Merci d'avoir toujours répondu présente.

Beaucoup de souvenirs et de moments précieux partagés en ta compagnie

J'espère que notre amitié dure encore plus longtemps.

*Tata Halima, je vous remercie pour vos conseils et votre soutien, veuillez
accepter ce travail comme témoignage de ma gratitude et mon profond respect.*

À mon cher ami Mohamed Benani,

*Je m'estime chanceuse de t'avoir connu,
Tu as toujours répondu présent quand il le fallait
Merci pour tout*

À mon cher ami Salim Chbihi,

*Tu es un frère avant d'être un grand ami,
Tu m'as soutenue à chaque étape de ce travail, et bien avant.
Tu as toujours été d'une extrême gentillesse.
Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.*

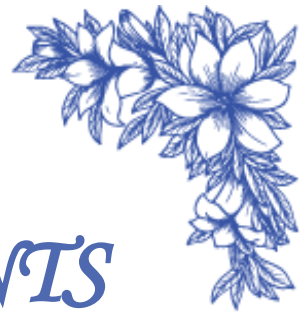
À mes amis, Rachida Guaouguaou, Hakim Hinda, Sofia ElOmri, Marouane Jidal, Aymane Ouriaghli, Imad El Azzaoui, Rime Baba, Bilal Lamrabtene, Mohamed Amine Harchaoui, Mossaab El Abbadi, Kamélia Bakraouiet Yassine Elbouaziz pour leurs perpétuels encouragements et leurs sincères sentiments. Je suis reconnaissante de vous avoir connus.

À tous ceux et celles qui comptent pour moi et que j'ai omis involontairement de citer.

À mes collègues, et toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



REMERCIEMENTS



À notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*C'est un honneur pour moi que vous acceptez de présider mon jury de thèse et
de juger mon travail par votre grand savoir*

Votre humilité et professionnalisme ont toujours suscité mon admiration

*Veillez, cher maître, trouver ici ma très haute considération et mon profond
respect.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire

de Recherche et de Biosécurité-P3 de l'HMIMV

*Je tiens à vous remercier vivement de l'honneur que vous m'avez faite en
acceptant de diriger ce travail,*

*Vous m'avez toujours accueillie avec gentillesse dans votre bureau et m'avez
consacrée suffisamment de temps malgré vos engagements,*

*Vous avez su me guider, m'orienter et m'encourager à chaque étape de ce
travail,*

Merci pour votre écoute et disponibilité.

Vos qualités aussi bien humaines que professionnelles n'ont pas d'égal.

*Que ces lignes puissent témoigner de ma profonde reconnaissance et mon grand
respect.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

*C'est pour moi un grand honneur de vous voir parmi les membres du jury de
cette thèse.*

*J'ai été marqué par votre amabilité et vos compétences indiscutables à mon
passage en service de pédiatrie P2,*

*Je suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de
juger ce travail malgré vos obligations,*

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma profonde gratitude.

À notre maître et juge de thèse

Madame le Médecin Colonel Mariama CHADLI

Professeur de microbiologie

C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Votre présence m'enchant,

Votre compétence et vos larges connaissances apporteront une grande valeur à ma thèse et rehausseront la qualité de débat que suscite ce sujet d'actualité

Veillez accepter, cher Professeur, mes profondes considérations.

A notre maitre et juge de thèse

Madame le Médecin Colonel Saïda TELLAL

Professeur de biochimie

Je suis extrêmement reconnaissante envers vous,

C'est un honneur de vous voir siéger parmi le jury de thèse.

*Vos qualités aussi bien personnelles que professionnelles font de vous une
grande dame que j'ai eu la chance de croiser durant mon parcours.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de mon profond respect et de ma
sincère considération.*



Liste des Abréviations



AACR	: American Association for Cancer Research
AAH	: Amine aromatique hétérocyclique
ADH	: Alcool déshydrogénase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGCC	: Acide gras à chaîne courte
AGPI	: Acide gras poly insaturé
AICR	: American Institute for Cancer Research
ALDH	: Aldéhyde déshydrogénase
ARN	: Acide ribonucléique
ATBC	: Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study
CARET	: Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial
CCR	: Cancer colorectal
CIRC	: Centre International de la Recherche sur le Cancer
CpG	: Cytosine-phospho-guanine
C3G	: Céphalosporines de 3 ^{ème} génération
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane
DMLA	: Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EGCG	: Epigallocatechine gallate
EGF	: Epidermal growth factor
EHEC	: Enterohemorrhagic <i>E. coli</i>
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
FGF	: Fibroblast growth factor
GH	: Growth hormone
Gb3	: Globotriosyl céramide 3
GSH	: Glutathion réduit
HAP	: Hydrocarbure aromatique polycyclique
HAS	: Haute Autorité de Santé
HNPCC	: Hereditary non polyposis colorectal cancer
HRV	: Human rotavirus

HVA	: Hépatite virale A
HVE	: Hépatite virale E
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IGF-1	: Insulin-like growth factor 1
IκB	: Inhibitor of NF- κ B
IL-6	: Interleukine 6
IMC	: Indice de masse corporelle
INCa	: Institut National du Cancer
INRA	: Institut National de la Recherche Agronomique
INSERM	: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
JAMA	: Journal of the American Medical Association
LMR	: Limites maximales de résidus
MAT	: Micro-angiopathie thrombotique
MMP	: Matrix métalloprotéinase
NACRe	: National Alimentation Cancer Recherche (réseau)
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NADH	: Nicotinamide adénine dinucléotide réduite
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
OMC	: Organisation mondiale du commerce
OR	: Odds ratio
ORF	: Open reading frame
PAI-1	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PCBs	: Polychlorobiphényles
PCR	: Polymerase chain reaction
PFOA	: Acide perfluorooctanoïque
PFOS	: Acide perfluorooctanesulfonique
RR	: Risque relatif
SHBG	: Sex hormone binding globulin
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique

STEC	: Shiga-toxin producing <i>E. coli</i>
TIAC	: Toxi-infection alimentaire collective
TNF	: Tumor necrosis factor
VADS	: Voies aérodigestives supérieures
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VHA	: Virus de l'hépatite A
VHE	: Virus de l'hépatite E
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VTEC	: Verotoxin producing <i>E. coli</i>
WCRF	: World Cancer Research Fund
WHO/ OMS	: World Health Organization/ Organisation Mondiale de la Santé

Liste des Figures

Figure 1 : Répartition des bactéries du microbiote intestinal dans le tractus gastro intestinal	8
Figure 2 : Principales fonctions du microbiote intestinal normal	9
Figure 3 : Schéma montrant les étapes de la carcinogénèse	16
Figure 4 : Conséquence des altérations des gènes du système de réparation du mésappariement	19
Figure 5 : Rôle des points de contrôle (spindle checkpoint) au cours du cycle cellulaire	20
Figure 6 : Principales étapes du métabolisme hépatique de l'éthanol	25
Figure 7 : Mode d'action des antioxydants	27
Figure 8 : Schéma du dysfonctionnement du tissu adipeux	33
Figure 9 : Estimation de l'incidence globale du cancer, tout type confondu, chez les 2 sexes et tous les âges en 2018	35
Figure 10 : Répartition mondiale des cancers en 2018	36
Figure 11 : Répartition des cancers au Maroc en 2018	36
Figure 12 : Dix sérovars de <i>Salmonella</i> les plus fréquents chez l'Homme en 2009	62
Figure 13 : Flux de STEC et voies de contamination de l'Homme par des EHEC	70

Liste des Tableaux

Tableau I :Exemples des effets potentiels des facteurs nutritionnels sur différentes cibles impliquées dans la carcinogenèse, observés sur des modèles cellulaires animaux.....	23
Tableau II : Augmentation du risque de cancers pour des aliments et constituants consommés excessivement	38
Tableau III : Risque relatif de cancer par augmentation de l'IMC de 5 kg/m ² , et mécanismes en cause les plus probables chez les hommes	57
Tableau IV : Risque relatif de cancer par augmentation de l'IMC de 5 kg/m ² , et mécanismes en cause les plus probables chez les femmes	58
Tableau V : Classification des principaux virus transmis par les aliments	74
Tableau VI : Possibilités de prévention nutritionnelle des cancers	95
Tableau VII : Aliments, constituants alimentaires et facteurs associés diminuant de risque de certains cancers	96
Tableau VIII : Principales recommandations pour la prévention de la transmission digestive de la listériose	101



Sommaire



Introduction	1
I. Histoire de l'alimentation de l'Homme.....	3
1. Aspects alimentaires à travers le monde.....	3
1.1. Egypte.....	3
1.2. Grèce	4
1.3. Rome	4
2. Aspects alimentaires à travers les âges	5
2.1. Moyen Age.....	5
2.2. Temps Modernes	5
2.3. Epoque Contemporaine : du début du XIXème siècle à ce jour	6
II. Microbiote intestinal	7
1. Composition.....	7
2. Fonctions.....	9
2.1. Résistance à la colonisation et fonctions immunitaires.....	10
2.2. Fonctions métaboliques et interactions avec les aliments	10
III. Infection d'origine alimentaire : Physiopathologie et mécanismes associés.....	12
IV. Concept de la cancérogenèse : étapes et mécanismes associés	14
V. Facteurs impliqués dans la cancérogenèse	17
1. Facteurs de risque génétiques et épigénétiques	17
1.1. Altérations génétiques somatiques dans les cancers	18
1.2. Identification des anomalies génétiques somatiques.....	18
1.3. Facteurs de risque épigénétiques.....	21
2. Facteurs nutritionnels.....	22
2.1. Impact génétique ou épigénétique des facteurs nutritionnels.....	25
2.1.1. Génotoxicité et statut rédox	25
2.1.2. Activité antioxydante.....	26
2.1.3. Méthylation de l'ADN.....	27
2.1.4. Acétylation des histones	27
2.2. Facteurs nutritionnels et prolifération ou mort cellulaire.....	28
2.2.1. Multiplication cellulaire et apoptose	28
2.2.2. Différenciation cellulaire	29
2.2.3. Facteurs de croissance et activités hormonales	29
2.3. Facteurs nutritionnels et évolution tumorale	30
2.3.1. Angiogenèse	30
2.3.2. Envahissement tissulaire et dissémination métastatique	30

2.3.3. Défenses immunitaires	31
2.4. Dysfonctionnement du tissu adipeux secondaire à l'obésité.....	31
VI. Dernières données mondiales et nationales sur le cancer.....	34
1. Répartition des cancers dans le monde en fonction des continents	34
2. Répartition des cancers dans le monde en fonction des organes atteints.....	35
3. Répartition des cancers au Maroc en fonction des organes atteints.....	36
VII. Catégories d'aliments favorisant le cancer	37
1. Viandes rouges et viandes transformées	40
2. Alcool et boissons alcoolisées	41
2.1. Alcool et cancer des VADS	41
2.2. Alcool et cancer du foie	42
2.3. Alcool et cancer du sein	43
2.4. Alcool et CCR.....	43
3. Graisses.....	44
3.1. Graisses et cancer du sein.....	44
3.2. Graisses animales et cancer de prostate	44
4. Sel et aliments salés	45
4.1. Sel et cancer de l'estomac	45
4.2. Aliments salés et cancer du cavum	45
5. Sucre et cancers.....	45
5.1. Sucre et cancer du côlon.....	45
5.2. Sucre et cancer du pancréas	46
5.3. Sucre et cancer du sein	46
6. Compléments alimentaires et cancers	46
6.1. Définition des compléments alimentaires	46
6.2. Cas particulier des compléments alimentaires contenant du β -carotène.....	47
7. Contaminants alimentaires.....	48
7.1. Définition	48
7.2. Principaux composés cancérogènes ou suspectés d'être cancérogènes retrouvés dans l'alimentation	48
7.2.1. Contaminants inorganiques	49
7.2.2. Dioxines et furanes	49
7.2.3. Polychlorobiphényles	49
7.2.4. Mycotoxines (aflatoxines , aflatoxineB1 mutagène, fumosines)	50
7.2.5. Substances actives phytosanitaires (pesticides).....	50

7.2.6. Substances néoformées.....	52
7.2.7. Arsenic dans l'eau potable.....	53
8. Beurre fermenté (smen), viande confite (khlii) et épices tunisiennes.....	53
9. Maté et autres boissons chaudes	54
VIII. Surpoids, Obésité et cancer.....	55
1. Définition	55
2. Epidémiologie du surpoids et de l'obésité au Maroc.....	55
3. Surpoids et risque de cancer	55
IX. Aperçu sur les risques alimentaires microbiologiques	59
1. Généralités	59
2. Principales causes	59
X. Toxi-infections alimentaires bactériennes	61
1. Salmonelloses	61
1.1. Caractères bactériologiques.....	61
1.2. Epidémiologie	61
1.2.1. Réservoir et habitat.....	61
1.2.2. Mode de transmission.....	62
1.3. Contamination alimentaire	63
1.3.1. Œufs et ovo-produits	63
1.3.2. Viande de poulet.....	63
1.3.3. Viande porcine.....	63
1.3.4. Viande bovine.....	64
1.4. Emergence de salmonelles résistantes aux antibiotiques	64
2. Campylobactérioses	65
2.1. Caractères bactériologiques.....	65
2.1.1. Morphologie	65
2.1.2. Caractères biochimiques et culturaux.....	65
2.2. Épidémiologie	66
2.2.1. Réservoir et habitat.....	66
2.2.2. Mode de transmission.....	66
2.3. Aliments impliqués	66
2.3.1. Volailles.....	67
2.3.2. Lait et produits dérivés	67
2.3.3. Viandes rouges et produits transformés.....	67
2.3.4. Eau.....	68

2.3.5. Autres aliments	68
3. Infection à <i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragique.....	68
3.1. Caractères bactériologiques.....	69
3.2. Pathogénie des EHEC	69
3.3. Epidémiologie	70
3.3.1. Réservoir.....	70
3.3.2. Mode de transmission.....	70
3.4. Aliments contaminants.....	71
4. Listériose.....	71
4.1. Caractères bactériologiques.....	71
4.2. Epidémiologie	72
4.2.1. Réservoir.....	72
4.2.2. Mode de transmission.....	72
4.3. Aliments contaminants.....	73
XI. Contamination virale	74
1. Norovirus	75
1.1. Propriétés.....	75
1.2. Mode de transmission.....	75
1.3. Contamination alimentaire	76
1.4. Population à risque	76
2. Virus de l'hépatite A.....	76
2.1. Propriétés.....	77
2.2. Mode de transmission.....	77
2.3. Rôle des aliments	77
2.4. Population à risque	78
3. Virus de l'hépatite E	78
3.1. Propriétés.....	78
3.2. Réservoir et mode de transmission.....	79
3.2.1. Réservoir.....	79
3.2.2. Transmission.....	79
3.3. Rôle des aliments	79
3.4. Population à risque	80
4. Autres virus.....	80
4.1. Sapovirus.....	80
4.2. Rotavirus	81
XII. Contamination parasitaire d'origine alimentaire	82

1. Cyclospore.....	82
2. Toxoplasmose	83
3. Amœbose	83
4. Giardiase	84
5. Cryptosporidiose.....	84
6. Trichinellose	85
7. Ascariidiose.....	85
8. Téniasis et cysticerose.....	86
9. Vers du poisson.....	86
XIII. Prévention nutritionnelle des cancers	87
1. Recommandations générales.....	87
1.1. Approvisionnement en aliments et habitudes alimentaires	87
1.2. Maintien du poids corporel	88
1.3. Activité physique régulière	88
1.4. Fruits et légumes	89
1.5. Autres aliments à base de produits végétaux	89
1.6. Boissons alcoolisées.....	90
1.7. Viandes.....	90
1.8. Huiles et graisses totales	91
1.9. Sel et salaison	91
1.10. Conditions de stockage.....	92
1.11. Conditions de conservation	92
1.12. Additifs et résidus.....	92
1.13. Cuisson	93
1.14. Compléments alimentaires	93
2. Selon le type de cancer	94
2.1. Poumon.....	94
2.2. Estomac	94
2.3. Sein.....	94
2.4. Côlon-rectum.....	94
2.5. Bouche et pharynx.....	95
XIV. Prévention des risques infectieux liés à la contamination alimentaire	98
1. Mesures d'hygiène générales	98
2. Manipulation sécuritaire des aliments	99

3. Cas particuliers : listériose et hépatite virale A	101
3.1. Listériose	101
3.2. Hépatite virale A	102
4. Aliments importés : mesures préventives	102
XV. Alimentation « biologique » et cancer	103
Conclusion.....	105
Résumés.....	108
Bibliographie et webographie	112



Introduction



Le cancer correspond à une prolifération désordonnée des cellules d'un tissu ou d'un organe, et qui, par dissémination finissent par envahir les tissus et organes sains avoisinants où elles forment des métastases.

On estime que l'incidence à l'échelle mondiale du cancer a atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en **2018**. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur onze vont mourir de cette maladie[1]. D'où l'intérêt du diagnostic à un stade précoce.

Le cancer est lié à des altérations génétiques qui sont généralement acquises par différentes étapes[2]. Dans 5 à 10% des cas environ, celles-ci sont liées à des prédispositions génétiques. Dans la majorité des cas, ces altérations sont sporadiques ou secondaires à des facteurs carcinogènes au premier rang desquels figure le tabac, mais aussi l'alcool, des facteurs hormonaux ou encore des agents infectieux. Des facteurs environnementaux dont la pollution sont parfois évoqués, toutefois leur causalité est difficile à confirmer compte tenu de l'intrication des facteurs. La nutrition est également impliquée dans le processus de carcinogénèse[3]. On estime que l'alimentation intervient à 30% dans la genèse des cancers mais ce chiffre est sujet à d'importantes variations selon les situations. Il a été démontré sur le plan expérimental qu'il y'aurait une interaction potentielle entre les nutriments et l'expression des oncogènes, avec les protéines impliquées dans la régulation épigénétique ainsi qu'avec les mécanismes de réparation des lésions des acides nucléiques[3].

A côté de leur implication dans la carcinogénèse, les aliments, peuvent être avec l'eau de boisson, une des sources importantes de contamination de l'homme par des agents infectieux. Ces infections sont à l'origine d'épidémies ayant un impact sanitaire et économique non négligeable, ce qui pose des problèmes dans les secteurs de l'agroalimentaire et de la distribution de l'eau. Des centaines de millions de personnes à travers le monde souffrent de maladies causées par la contamination infectieuse des aliments, les individus les plus faibles (enfants, personnes âgées ou souffrant de malnutrition) sont exposés à des conséquences néfastes parfois mortelles.

Etant donné qu'aujourd'hui le lien entre la nutrition et la carcinogénèse est un fait qui paraît bien établi, et que les risques microbiologiques alimentaires menacent de plus en plus la santé du consommateur vu le développement de l'industrie et du commerce alimentaire dans le monde, ce travail a pour objectifs d'une part de déterminer les différentes catégories d'aliments favorisant la survenue du cancer ainsi que les actions préventives dans ce sens, et d'autre part, de préciser les principaux agents infectieux transmis par les denrées alimentaires et les eaux de consommation, les aliments à risque ainsi que les mesures de prévention.

I. Histoire de l'alimentation de l'Homme

Il y a environ 10 000 ans, l'alimentation de l'Homme était essentiellement constituée de gibier (protéines et lipides) mais aussi de baies (fruits sauvages) ou encore de racines (glucides à index glycémique très bas contenant beaucoup de fibres). L'Homme était un chasseur cueilleur nomade, dans ce contexte la plupart des auteurs s'accordent à penser que nos ancêtres mangeaient aussi, accessoirement, des végétaux (feuilles, pousses...) et des graines sauvages. Ces végétaux sont aussi classés dans la catégorie des glucides à index glycémique très bas.

Certes, d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre, mais aussi d'une religion à l'autre, les choix alimentaires définitifs et successifs sont extrêmement variés[4].

1. Aspects alimentaires à travers le monde

1.1. Egypte

A toutes les époques, les Egyptiens avaient à leur disposition un large choix alimentaire. Parmi les animaux d'élevage, le porc occupait une place privilégiée mais le bœuf et le mouton étaient aussi largement consommés. Ce sont surtout les volailles sauvages ou d'élevage (les oies, les canards, les cailles, les pigeons, les pélicans...) qui avaient la préférence des Egyptiens.

Dans les fertiles terres du bassin du Nil, il y avait de larges cultures de céréales, de légumes (oignons, poireaux, laitues, ail) et de légumineuses (pois chiche, lentilles...). Avec de telles ressources, le régime alimentaire des Egyptiens pouvait être qualifié de varié et

de bien équilibré. Cependant, en remontant dans l'histoire, à travers l'analyse de nombreux papyrus ainsi que l'examen de momies, il ne semble pas que les Egyptiens aient toujours été en bonne santé. Leur espérance de vie était d'ailleurs bien inférieure à 30 ans[4].

1.2. Grèce

Dans le monde Grec, les céréales représentaient la grande part des apports énergétiques totaux. Le Grec se voyait en effet un homme civilisé. Il avait la conviction qu'en élaborant lui-même son alimentation à travers l'agriculture, il élevait sa condition humaine. Et les aliments qui symbolisaient par excellence ce statut de civilisation étaient le pain de blé, le vin, l'huile d'olive et à un degré moindre le fromage. La consommation de viande restait minime, presque tabou même puisqu'elle était associée aux sacrifices. Les poissons et les crustacés étaient en revanche largement consommés sans aucune transformation.

Ainsi, bien qu'il soit difficile de trancher, on estime que l'apport protéique dans l'alimentation des Grecs était plutôt faible. A tel point que l'on pourrait même se demander si cette carence dans la majorité de la population n'aurait pas eu de conséquences néfastes sur leur état de santé. Cela expliquerait mieux peut-être que ce soit précisément en Grèce que soit née la médecine « moderne » avec la plus grande figure et le père de la médecine antique Hippocrate[4].

1.3. Rome

Chez les Romains, le rôle de la viande était prépondérant car il y avait chez eux une tradition « italienne » de l'élevage des porcs. Même si elle n'était pas primordiale dans leur alimentation, elle occupait une place non négligeable dans l'apport en protéines animales.

Mais la base de l'alimentation des Romains reste, comme pour les Grecs, le Pain (de blé), qu'ils accompagnaient d'olives, d'oignons, de figes et d'huile. Outre le porc, les volailles, le fromage, et parfois le poisson, ils se nourrissaient abondamment de légumes (principalement de choux) et de céréales grossières diverses telles que le blé, l'orge et le froment.

En conclusion, on peut donc dire que les Romains avaient une alimentation un peu mieux équilibrée que celles des Grecs du fait d'un apport protéique supérieur[4].

2. Aspects alimentaires à travers les âges

2.1. Moyen Âge

En colonisant les régions méditerranéennes et Européennes, les Romains inculquaient aux populations conquises leur idéologie. Les deux civilisations s'opposaient en effet complètement sur ce plan-là. Il y avait d'une part celle de la viande, du lait et du beurre, et de l'autre celle du pain, du vin et de l'huile. Ce système fournissait ainsi aux populations concernées une alimentation très riche. L'apport en protéines animales était primordial (viande, volaille, poisson, œufs, laitage). Les céréales inférieures (orge, épeautre, seigle...) beaucoup plus courantes que le blé étaient fréquemment accompagnées de légumineuses (fève, haricot, pois, pois chiche). Les légumes cultivées constituaient un complément non négligeable.

Cette complémentarité entre les ressources animales et végétales a permis donc d'assurer une nourriture équilibrée aux populations européennes du Haut Moyen Âge. De nombreuses études concernant les restes humains découverts, appartenant à cette époque, laissent entendre que les individus étaient en bonne santé[4].

2.2. Temps Modernes

Cette période est dominée par plusieurs événements dont le plus marquant reste l'expansion démographique, ce qui entraîna l'expansion des terres destinées aux céréales au détriment des espaces consacrés à l'élevage, la chasse et la cueillette. Et une fois encore, cette expansion de l'agriculture eut pour conséquence une augmentation de la proportion des grains dans l'alimentation populaire qui, de ce fait, devenait de moins en moins variée et de plus en plus carencée en protéines. La consommation de la viande diminua d'une manière générale. Des crises céréalières dues aux mauvaises récoltes ont marqué cette période, ce qui eût un impact sur la santé mais aussi sur la mortalité des populations, ce qui a poussé les dirigeants à rechercher des aliments de substitution. Un grand nombre d'aliments nouveaux et inhabituels furent donc importés du Nouveau Monde (la tomate, le haricot mexicain, le dindon...) avec

introduction progressive du sucre et de la farine dans l'alimentation de l'ensemble de la population. Ce nouveau régime alimentaire eût des effets néfastes sur le métabolisme (hyperglycémie, hyperinsulinisme) qui comme nous le savons aujourd'hui, sont des facteurs de risques majeurs de l'obésité, du diabète et des maladies cardiovasculaires[4].

2.3. Epoque Contemporaine : du début du XIXème siècle à ce jour

L'industrialisation de l'alimentation est remarquable. Les productions de denrées traditionnelles (farines, huiles, confitures, beurre, fromage...) autrefois artisanales sont désormais réalisées dans des usines développées. La découverte de procédés de conservation (l'appertisation, puis ultérieurement la surgélation) permettent de conditionner un grand nombre d'aliments frais sous forme de conserve ou de surgelés (fruits, légumes, viande, poisson...). Le développement des transports et du commerce mondial (import/ export) permet non seulement de généraliser la consommation de produits exotiques (oranges, pamplemousses, bananes, arachides, cacao, café, thé..) mais aussi de désaisonnaliser la production de produits frais (fraises et framboises en hiver, pommes et raisins au printemps...). Toutefois le phénomène le plus marquant de cette période qui s'exprime surtout ces cinquante dernières années à un rythme exponentiel, est la mondialisation d'un mode alimentaire déstructuré de type Nord Américain dont le fast food (restauration rapide) est l'un des fleurons[4].

II. Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore, est composé de 10^{14} micro-organismes, il est considéré aujourd'hui comme un « organe caché » par ses fonctions digestives, métaboliques et immunitaires bénéfiques à l'hôte. Les progrès en biologie moléculaire de ces 15 dernières années ont permis de mettre en évidence une perturbation de la composition du microbiote au cours de nombreuses pathologies [5].

1. Composition

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes vivant au sein du tractus digestif humain, en grande partie au niveau de l'intestin grêle et du côlon vu que l'acidité gastrique freine la colonisation de l'estomac. Environ 10^{14} microorganismes sont hébergés au sein du tube digestif de l'Homme : bactéries, virus, levures et archées. Ces microorganismes sont distribués suivant un gradient de concentration tout au long du tube digestif, la densité étant maximale au niveau du côlon. La densité est 100 fois plus importante au sein du côlon distal en comparaison avec le proximal, dû à l'augmentation des bactéries anaérobies strictes (figure 1). Chaque personne possède au niveau de son microbiote plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Le microbiome (ensemble des gènes du microbiote) représente ainsi une immense diversité estimée à environ 100 à 150 fois le génome humain. Vivant dans un environnement très spécifique, ces bactéries sont difficilement cultivables au laboratoire [5].

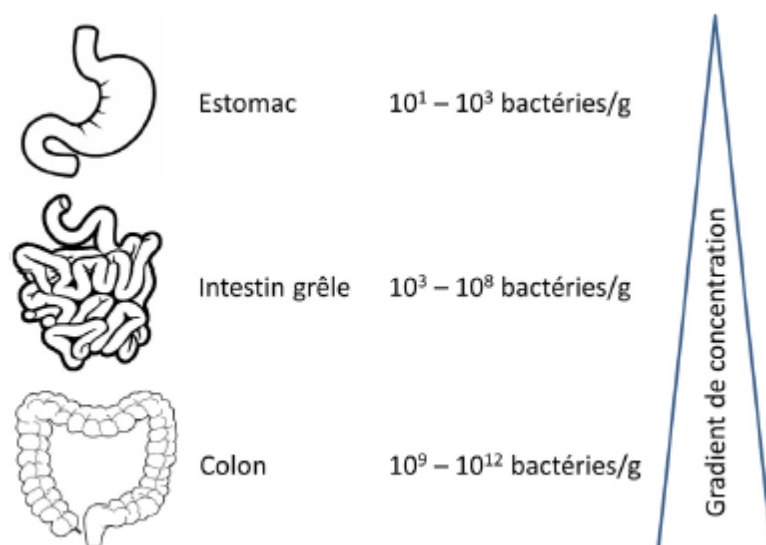


Figure 1 : Répartition des bactéries du microbiote intestinal dans le tractus gastro intestinal [5].

Quatre phyla prédominent: les Firmicutes (60–75 % des bactéries du microbiote), les Bacteroidetes (30–40 %), les Actinobacteria (3 %) et les Proteobacteria[6]. Coexistent également, mais à des taux bien plus bas, des Fusobacteria et des Verrucomicrobia. Il n'existe cependant pas une grande différence dans la composition des microbiotes des côlons distal et proximal[6].

La composition du microbiote est stable, mais elle peut être perturbée momentanément par des facteurs environnementaux. Il en résulte alors une modification de la composition du microbiote, appelée dysbiose. Un effet de résilience en cas de correction de ces facteurs peut se produire, permettant au microbiote de retrouver sa composition normale[5].

2. Fonctions

En dépit d'une composition propre à chaque individu, le microbiote exerce les mêmes fonctions chez tous les êtres humains. On peut le considérer comme un organe à part entière, même s'il est « caché » (figure 2) [5].

Les fonctions des micro-organismes sont souvent communes à des phyla ou à des groupes mais peuvent aussi, au contraire, être parfois restreintes à des espèces voire spécifiques à certaines souches. Par exemple seuls les *Methanobrevibacter* assurent la production de méthane. De même, seules certaines souches de *Clostridium difficile* sécrètent des toxines (et sont alors pathogènes) et uniquement quelques souches de *Bifidobacterium bifidum* ou de *Saccharomyces cerevisiae* ont des propriétés probiotiques.

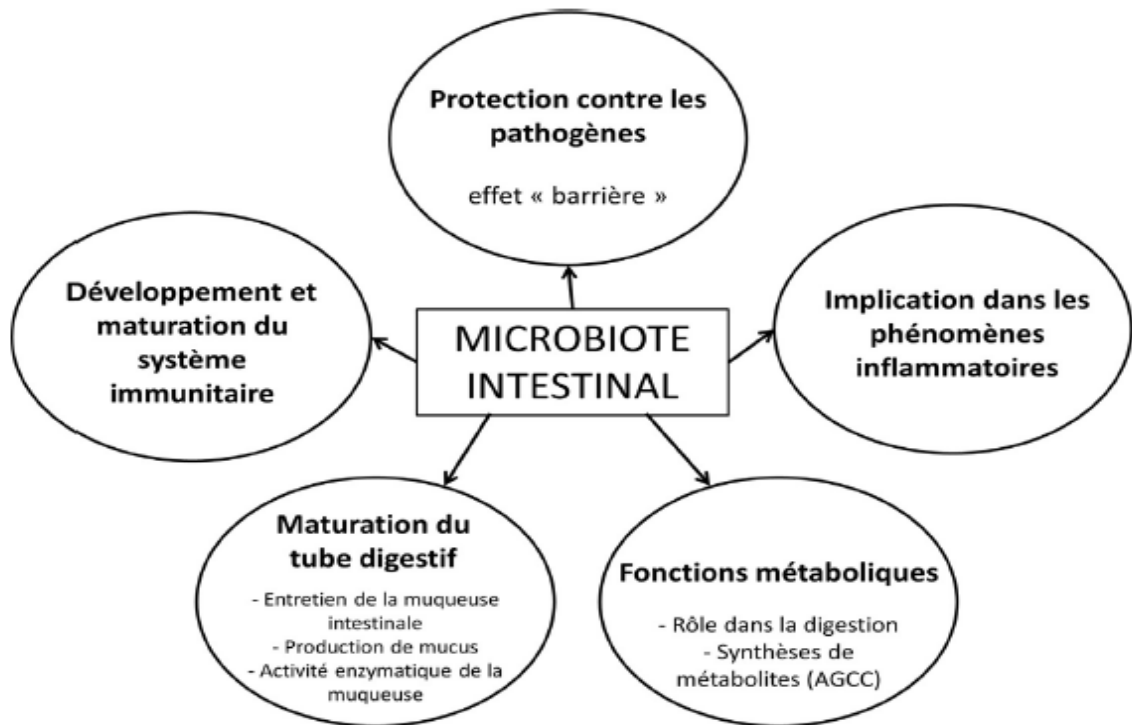


Figure 2 : Principales fonctions du microbiote intestinal normal [5].

2.1. Résistance à la colonisation et fonctions immunitaires

Le microbiote exerce un « effet barrière », en empêchant la colonisation de micro-organismes exogènes par compétition entre bactéries commensales et bactéries exogènes au niveau de leurs sites de fixation au niveau épithélial, mais également vis-à-vis des nutriments. Le microbiote produit des bactériocines et induit la production, par les cellules de l'hôte, de peptides antimicrobiens et des immunoglobulines potentialisant les mécanismes de défense dans la lumière intestinale, participant ainsi au maintien de l'homéostasie intestinale. Il intervient également dans le développement et la maturation du système immunitaire. Certaines bactéries du microbiote intestinal ont la propriété de stimuler les lymphocytes T «helpers » 17 (Th17) intestinaux, qui sont impliqués dans la réponse anti-infectieuse mais aussi dans les processus inflammatoires chroniques, maladies auto-immunes et cancers [7, 8].

2.2. Fonctions métaboliques et interactions avec les aliments

Le microbiote exerce un rôle dans la digestion et dans le métabolisme de plusieurs nutriments non ou partiellement digérés par l'hôte. Ces derniers représentent des sources d'énergie pour les bactéries et permettent de générer des métabolites bénéfiques pour l'hôte. Le microbiote intervient dans le métabolisme des glucides par le biais d'un mécanisme de dégradation anaérobie des glucides fermentescibles dans le côlon. Des bactéries fibrinolytiques hydrolysent les polymères glucidiques en fragments de petite taille. Les bactéries glycolytiques utilisent la voie de la glycolyse pour transformer les glucides en pyruvate, lui-même dégradé en acides gras à chaînes courtes (AGCC) : acétate, propionate et butyrate. Ces derniers apportent de l'énergie à tout l'organisme. Le butyrate est le principal nutriment des colonocytes et inhiberait la multiplication des cellules cancéreuses [7].

Le microbiote assure aussi le métabolisme des protéines, principales sources d'azote, nécessaire aux bactéries coliques. Des phénomènes d'hydrolyse permettent leur dégradation en petits peptides puis en acides aminés. Toutefois, la transformation des substrats protéiques dans le côlon ou le métabolisme des peptides et des acides aminés peut former des métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte tels que les phénols ou encore l'ammoniaque. Le microbiote colique intervient dans le métabolisme des polyphénols et a un

impactnotamment sur l'activité œstrogénique des isoflavones. Par ailleurs, il joue un rôle dans le métabolisme des lipides, transformant les acides gras non absorbés par le côlon, ainsi que le cholestérol en coprostanol, normalement éliminé par les selles[5, 9].

Le type de microbiote colique a également un impact sur la cancérogénicité de certains composés. Par exemple, lorsque le microbiote est dépourvu de β -glucuronidase, il ne modifie pas la glucuronoconjugaison des œstrogènes et des cancérogènes chimiques qui seront alors éliminés sous cette forme dans les selles. Dans le cas contraire, ces composés sont déconjugués et repassent sous une forme active dans la circulation (œstrogènes) où ils exercent leurs effets délétères in situ[9].

III. Infection d'origine alimentaire : Physiopathologie et mécanismes associés

Toute infection constitue une agression ayant des conséquences métaboliques par l'intermédiaire de l'augmentation du catabolisme protéique, de la fièvre qui accroît les pertes énergétiques et des cytokines. Les infections à tropisme digestif interfèrent en plus avec les ingesta (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et l'absorption des nutriments (inflammation du tube digestif). Habituellement transitoires, les infections aiguës générales d'origine alimentaire ou gastrointestinales ont peu de répercussions chez les personnes en bon état de santé. Il n'en est pas de même chez une personne atteinte d'une maladie chronique ou aiguë concomitante chez qui les infections favorisent la dénutrition qui, elle-même, expose à un risque majoré d'infection [10, 11].

Bactéries, virus et parasites sont souvent les agents responsables de gastro-entérite aiguë pouvant parfois être épidémique.

L'infestation bactérienne de l'épithélium intestinal (salmonellose, shigellose, colibacillose, yersiniose, etc.) se manifeste par une diarrhée profuse glaireuse, voire sanglante, associée à une réaction inflammatoire systémique. Ce mécanisme invasif concerne principalement l'iléon terminal et le côlon. Il détermine une réaction inflammatoire intense avec des ulcérations muqueuses s'exprimant par un syndrome dysentérique et des douleurs abdominales [12].

La production de toxines (vibrion cholérique, colibacilles) entraîne une diarrhée hydrique profuse pouvant être afécale exposant ainsi au risque de déshydratation voire de collapsus dans les cas extrêmes. Ceci s'explique par un mécanisme entéro-toxinique provoquant une sécrétion hydroélectrolytique intense par le biais de la stimulation des entérocytes de l'intestin grêle, entraînant un syndrome cholérique (selles liquides afécales). Certaines bactéries invasives peuvent produire également des entérotoxines, parfois déjà formée dans un aliment contaminé (staphylocoque doré, *Clostridium perfringens*).

Les infections d'origine virale (rotavirus, adénovirus, astrovirus) sont particulièrement fréquentes dans certains contextes (notamment chez l'enfant ou chez les voyageurs). Elles se manifestent par des épisodes de diarrhée plus ou moins sévère pouvant s'accompagner de vomissements.

Les infections parasitaires (giardiase, amibiase, etc.) ou par cryptosporidiose sont à l'origine d'un tableau clinique plus atténué mais parfois chronique pouvant occasionner une dénutrition [12].

Un cas particulier est celui de la contamination par des champignons. Il s'agit soit de syndromes d'apparition précoce comme le syndrome muscarinique (bouffée de chaleur avec sueurs, myosis, hypersécrétion lacrymale et bronchique, paresthésies, vertiges), ou le syndrome lividien (vomissements, diarrhée), soit d'un syndrome d'apparition tardive comme le syndrome phalloïdien [12].

IV. Concept de la cancérogénèse :étapes et mécanismes associés

De nombreuses études expérimentales ont permis d'élaborer ce concept. Ces expériences ont été réalisées sur des modèles animaux, elles ont conclu que la carcinogénèse peut être schématiquement divisée en trois phases successives : l'initiation, la promotion et la progression tumorale.

L'initiation est une étape ponctuelle correspondant à l'altération du génome d'une cellule lui conférant la propriété d'échapper aux mécanismes régulateurs cellulaires. Dans les cellules somatiques, des altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'origine endogène (erreurs au cours de la réplication de l'ADN ou de la mitose, effet des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire sur l'ADN, hypo ou hyper-méthylation de l'ADN) ou induites par des facteurs environnementaux cancérogènes apparaissent fréquemment au cours de la vie[13]. Une altération de l'ADN n'est transmise aux cellules dérivant de la cellule « initiée », que si elle n'est pas létale et n'est pas réparée[13]. L'initiation correspond donc à la première altération du patrimoine génétique d'une cellule normale (génotoxicité) [13].

La promotion tumorale est une phase relativement longue (pouvant durer plusieurs années chez l'Homme) au cours de laquelle des événements non génotoxiques vont favoriser la prolifération de la cellule initiée, qui va alors être à l'origine d'un clone de cellules mutées (lésion précancéreuse), puis d'une tumeur bénigne[13]. La multiplication cellulaire étant exponentielle, un nombre limité de divisions cellulaires sera suffisant pour produire un nombre considérable de cellules tumorales. 20 divisions successives seraient à l'origine d'un million de cellules (soit 1 mg de tissu);30 divisions en donneraient 1 milliard (1 g de tissu).

Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétée, vont altérer certains mécanismes fins qui contrôlent la multiplication cellulaire, la mort cellulaire programmée (apoptose) et les communications intercellulaires[13]. Ces mécanismes sont qualifiés d'épigénétiques[13].

La progression tumorale est une étape complexe qui est marquée par l'accumulation de nouvelles anomalies du génome, la vascularisation de la tumeur (angiogenèse) et l'acquisition de la capacité d'invasion conférant ainsi à la tumeur un plus grand potentiel de malignité (figure 3).

En effet les tumeurs sont composées, à côté des cellules cancéreuses, d'autres types cellulaires non cancéreux tels que les fibroblastes, les lymphocytes, les cellules endothéliales... Il est important de ne pas négliger le rôle de ces cellules non tumorales dans la carcinogenèse et la dissémination métastatique [14]. Par exemple, la formation de vaisseaux sanguins à partir des cellules endothéliales (l'angiogenèse) est un phénomène primordial pour le développement tumoral. De même, les métalloprotéases -qui interviennent dans la dégradation de la matrice extracellulaire et donc dans la dissémination métastatique- sont exprimées majoritairement par les fibroblastes [13].

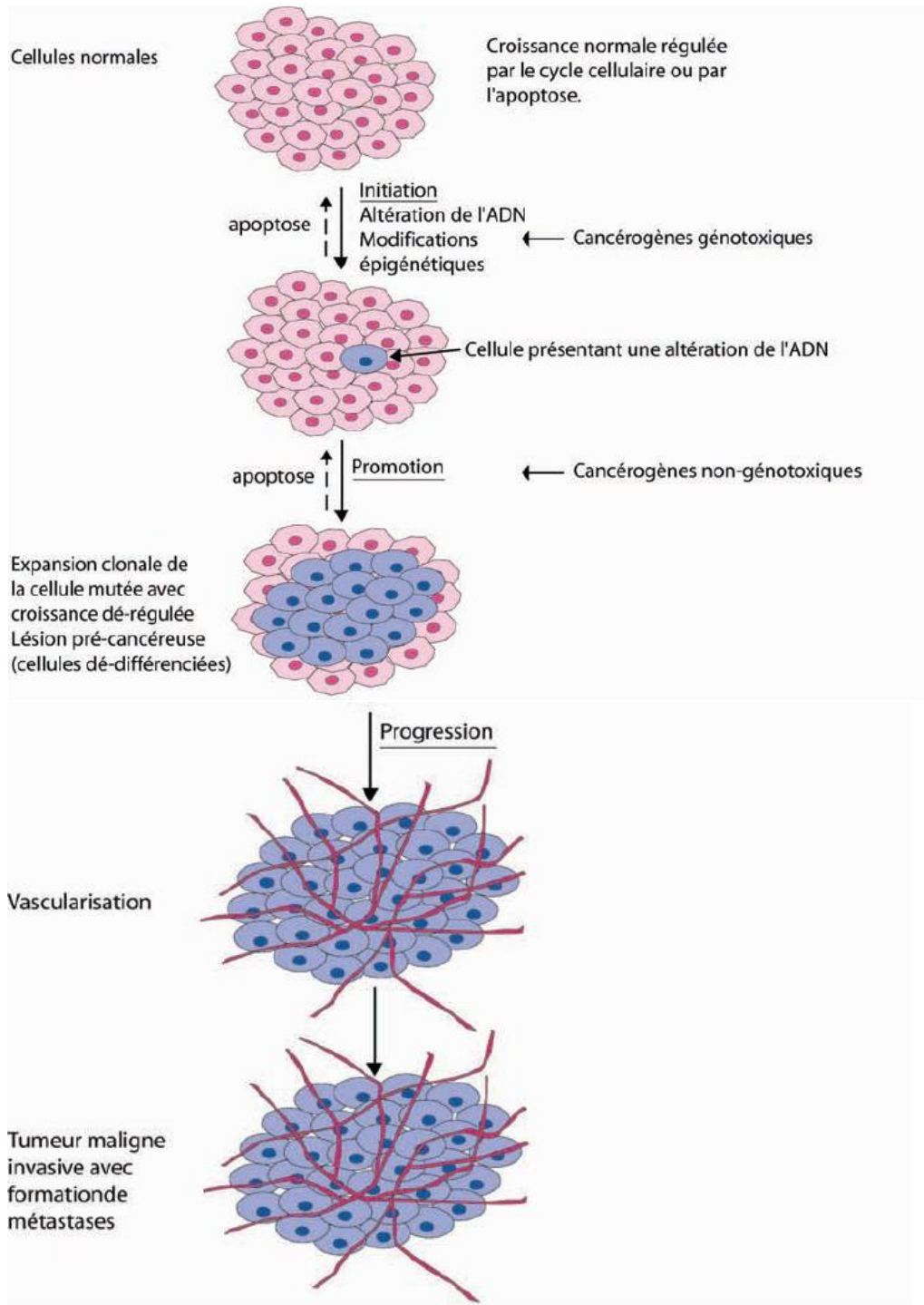


Figure 3 : Schéma montrant les étapes de la carcinogénèse [13].

Cependant, chez l'Homme, exposé simultanément à une multitude de facteurs, il est difficile de distinguer ces différentes étapes. Néanmoins, dans certains cancers comme le cancer colorectal, un développement en plusieurs étapes a pu être mis en évidence : d'abord la formation de cryptes aberrantes à partir desquelles se développent la plupart des adénocarcinomes colorectaux et les critères morphologiques influençant leur risque de transformation néoplasique. Le diagnostic clinique peut être fait à différents stades de l'évolution tumorale. Sur le plan clinique, le terme « progression tumorale » recouvre à la fois les notions de croissance tumorale et d'évolution défavorable. La terminologie utilisée pour décrire cette progression clinique est, par exemple dans le cas du cancer du sein : dysplasie ou hyperplasie atypique, cancer in situ, cancer invasif, cancer métastatique[13]. Concernant les cancers à composante héréditaire, l'initiation est très précoce vu que les anomalies génétiques sont transmises à la naissance. Quant aux cancers sporadiques, l'initiation a lieu au cours de la vie et résulte d'une exposition à des facteurs endogènes ou exogènes (produits chimiques ou métabolites cancérogènes non ou mal détoxifiés, virus, radiations, etc.)[13].

V. Facteurs impliqués dans la cancérogenèse

1. Facteurs de risque génétiques et épigénétiques

Le cancer est une maladie multifactorielle, aux stades évolutifs extrêmement variés et qui présente une composante génétique dominante. Un grand nombre de gènes qui ont une influence critique pour déterminer la croissance cellulaire, la différenciation, la plasticité métabolique et la mort par apoptose se trouvent altérés de manière irréversible en cas de cancer et, de ce fait, acquièrent une nouvelle fonction [15]. Soit ils deviennent des « oncogènes », soit ils perdent leur fonction initiale de « suppresseurs de tumeur » [15]. Des découvertes récentes ont révélé l'importance de plusieurs phénomènes dits « épigénétiques » qui avaient jusqu'alors été sous-estimés et qui ont la propriété d'être réversibles [15]. Ces facteurs, impliqués dans la régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle des protéines, sont indispensables pour le contrôle du phénotype cancéreux [15].

1.1. Altérations génétiques somatiques dans les cancers

Les cancers se développent par étapes successives résultant de la multiplication anarchique et de la croissance excessive de clones cellulaires dans certains tissus. Le génome des cellules eucaryotes renferme en effet deux familles de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, capables de provoquer ou d'accélérer le processus cancéreux lorsque leur structure ou la régulation de leur expression est modifiée. Les proto-oncogènes sont dominants, il suffit qu'un seul exemplaire soit activé pour qu'il y ait un effet positif sur la prolifération cellulaire (gain de fonction). On connaît plusieurs centaines d'oncogènes et leur nombre ne cesse d'augmenter. Actuellement, le terme « oncogène » devient imprécis et de nombreux gènes codant pour des protéines intervenant dans le métabolisme normal de la cellule peuvent y être ajoutés (facteurs de croissance et leurs récepteurs, cytokines...)[16]. Les gènes suppresseurs de cancer qui sont constitués par un nombre plus restreint d'exemples ont été découverts plus récemment. Ces gènes paraissent agir de façon récessive, ainsi leur inactivation nécessite l'altération des deux allèles (perte de fonction)[16]. Par l'intermédiaire de leurs produits, oncogènes et gènes suppresseurs contrôlent respectivement, de manière positive ou négative, des réactions métaboliques impliquées dans la progression coordonnée du cycle cellulaire[16]. En fonction de ces deux circuits opposés dépendra la décision pour la cellule de rester dans un état quiescent, de s'engager dans le cycle cellulaire, de se différencier ou enfin de mourir[16].

1.2. Identification des anomalies génétiques somatiques

Les anomalies génétiques les plus souvent rencontrées dans les tumeurs sont des mutations ponctuelles, réarrangements de gènes et amplifications de séquences d'ADN au niveau des proto-oncogènes, des facteurs de croissance et de leurs récepteurs, mais également des mutations, des hyperméthylations et des pertes d'hétérozygotie qui inhibent l'activité des gènes suppresseurs de cancer. Il est important à savoir que les altérations au niveau des gènes impliqués dans la stabilité du génome peuvent causer soit une instabilité génétique (altération de gènes des systèmes de réparation de l'ADN) soit une instabilité chromosomique (altération de gènes impliqués dans les processus de séparation chromosomique). Les études ont mis en évidence l'implication des altérations au niveau des gènes du système de réparation des

mésappariements (*MLH1*, *MSH2*, *PMS1*, *PMS2*...) dans des mutations spécifiques concernant des oncogènes et des gènes suppresseurs, ces altérations sont représentées par des répétitions de mono-, di-, tri- et tétra-nucléotides au niveau des microsatellites du génome (figure 4).

Ces instabilités de microsatellites ont été découvertes dans les tumeurs de sujets atteints du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer), notamment dans des cancers colorectaux sporadiques et dans les cancers associés à ce syndrome.

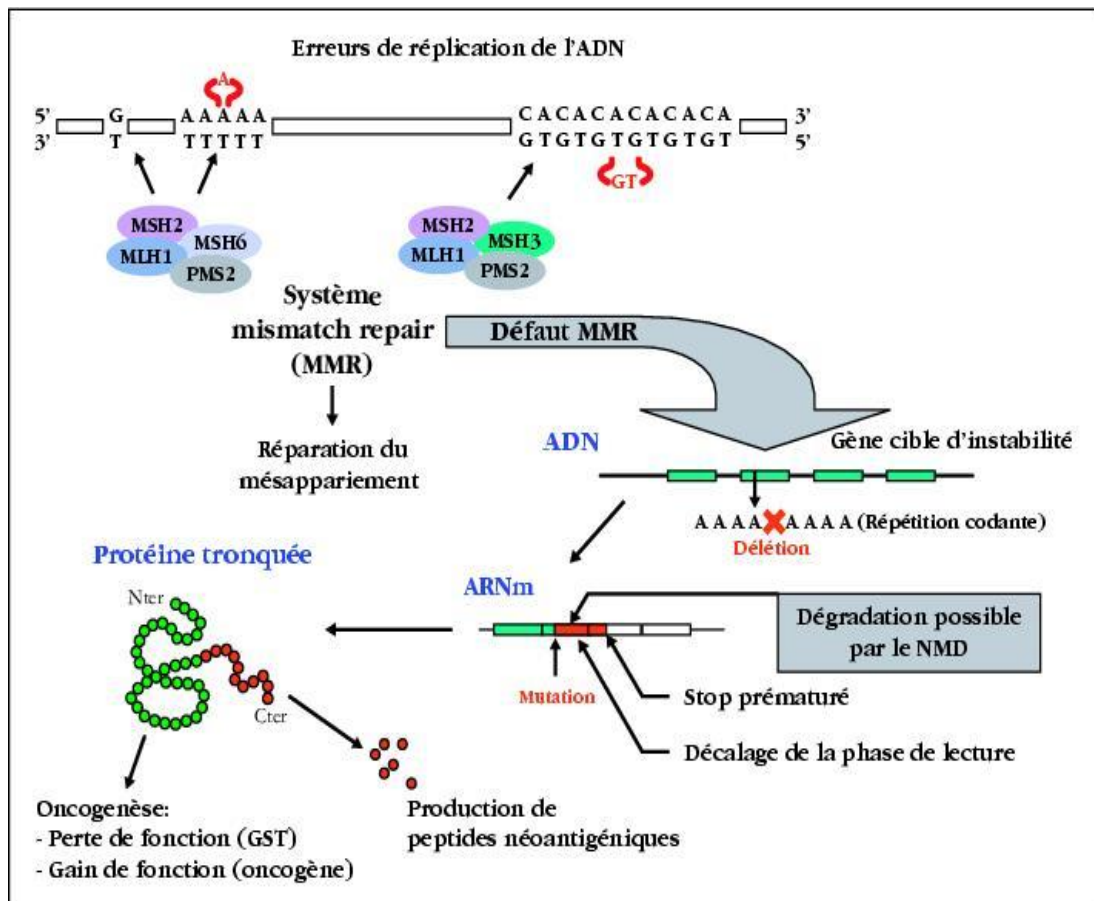


Figure 4 : Conséquence des altérations des gènes du système de réparation du mésappariement [17].

De même, des résultats récents ont objectivés dans les cancers à fort taux d'aneuploïdie (cancer du sein, cancer du côlon...), des anomalies des processus de ségrégation chromosomique. En effet, des anomalies du point de contrôle de l'intégrité du fuseau mitotique (*spindlecheckpoint*) qui à l'état normal assure une séparation correcte des chromosomes au cours de la mitose, induisent une instabilité chromosomique avec répartition inégale des chromosomes (aneuploïdie) (figure 5) [16]. Les gènes codant pour les constituants du *spindle checkpoint* ont tout d'abord été identifiés chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* et plus récemment chez les eucaryotes supérieurs (gènes *Aurora-A*, *Aurora-B*, *MAD1*, *MAD2*, *BUB*...chez l'homme)[16]. Une amplification et surexpression du gène *Aurora-A*, localisé en 20q13, ont été mises en évidence dans plusieurs cancers épithéliaux [16].

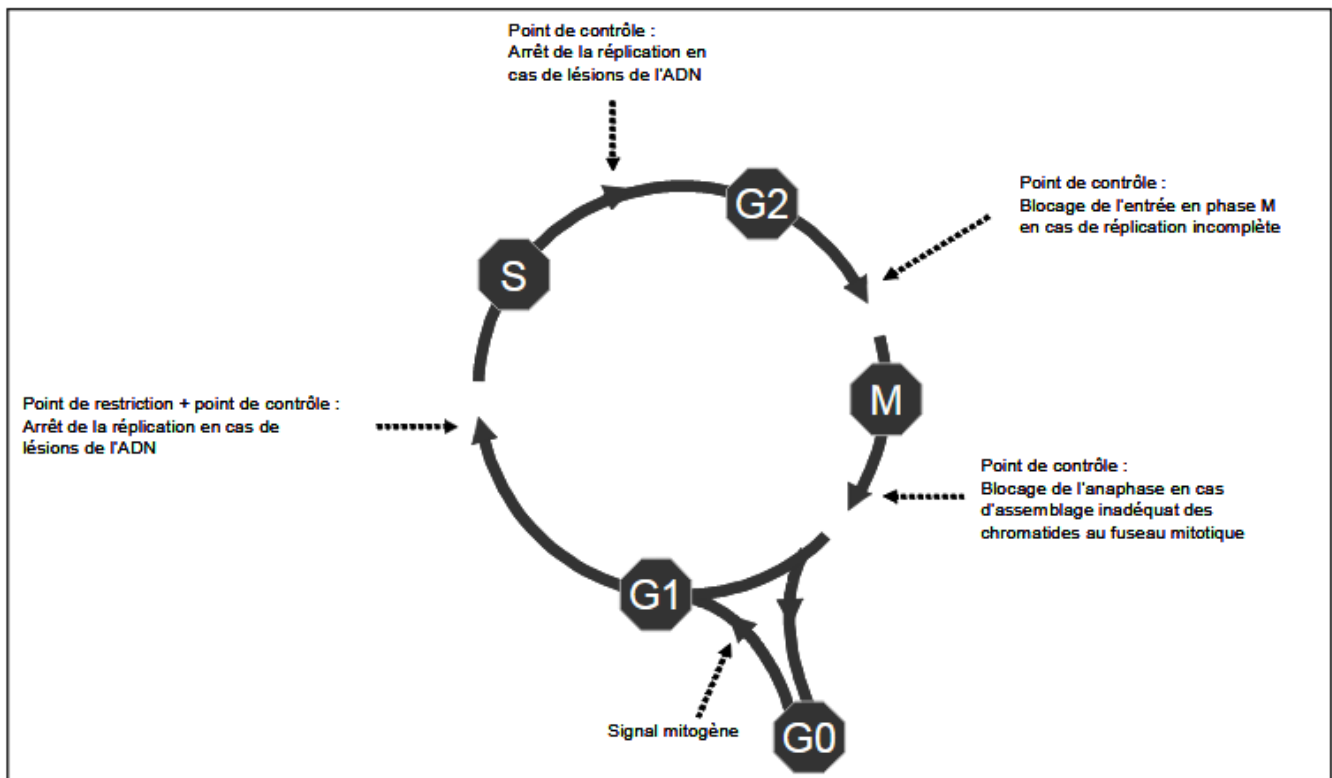


Figure 5 : Rôle des points de contrôle (*spindle checkpoint*) au cours du cycle cellulaire[13].

1.3. Facteurs de risque épigénétiques

Plusieurs arguments incitent à estimer que le potentiel carcinogène de l'altération des gènes impliqués dans le processus de la carcinogénèse n'est pas à lui seul un élément suffisant pour aboutir au cancer[18]. Des événements supplémentaires, la plupart de nature épigénétique, prennent part au processus d'ensemble de la cancérogenèse [18].

Dans un sens large, le terme « épigénétique » désigne des modifications transmissibles de l'expression des gènes qui surviennent sans changement de l'information des séquences codantes de l'acide désoxyribonucléique (ADN)[19]. Ces modifications impliquent des changements dans la structure de la chromatine, des transformations chimiques des protéines chromosomiques d'histone (acétylation, méthylation, ADP-ribosylation, ubiquitination, et phosphorylation) regroupées sous l'appellation de « code d'histone »[19]. De nombreux articles, publiés ces cinq dernières années, suggèrent l'importance majeure des altérations épigénétiques pour inactiver des gènes suppresseurs dans les tumeurs[19].

Ce mécanisme a été mis en évidence pour de nombreux gènes suppresseurs, qui dans certaines tumeurs, n'étaient pas transcrits en étant indemne de toute mutation. L'analyse de la région 5' de ces gènes, tout particulièrement au niveau des régions riches en dinucléotides cytosine- phospho- guanine (CpG) montrait des profils aberrants de méthylation[20]. Dans la plupart des cas, une hyperméthylation de ces régions régulatrices est associée à l'absence du produit du gène[20]. Les premiers gènes décrits pouvant être inactivés par un tel mécanisme dans les tumeurs sont les gènes *RASSF1A* (3p21.3), *CDHI* (16q22.1) et *P16/CDKN2A* (9p21)[20].

Cependant, les événements épigénétiques sont suffisamment réversibles pour permettre des transitions parmi les états[21]. Ainsi, lorsque des signaux appropriés sont délivrés, l'ADN une fois méthylé, peut être déméthylé par des processus d'oxydation et de réparation par excision de base qui expliquent la plasticité épigénétique[21]. Dans des conditions pathologiques, et en particulier lors de la progression des différents stades de la cancérogenèse, survient une dérégulation significative de tous les composants épigénétiques qui détermine de profonds changements portant soit sur la configuration des protéines exprimées, soit sur la modification de leurs fonctions[21].

Cette dérégulation détermine la «signature épigénétique» du cancer [21].

2. Facteurs nutritionnels

Les facteurs nutritionnels et/ou leurs métabolites ont des effets potentiels complexes sur le processus de carcinogenèse car ils peuvent intervenir à plusieurs niveaux, soit directement, sur la cellule, soit indirectement en modulant le métabolisme des agents carcinogènes, l'environnement biochimique ou hormonal de la cellule ou, plus généralement, les processus de défense de l'organisme, tels que les défenses immunitaires[9]. Ils peuvent également agir sur l'angiogenèse qui conditionne la progression tumorale et son caractère invasif[9].

Les mécanismes en jeu peuvent être de nature biochimique (piégeage de radicaux libres ou altérations de l'ADN), comme il peuvent impliquer des modifications d'activités enzymatiques (inhibition d'enzymes), des modifications de l'expression de gènes clés ou encore des mécanismes épigénétiques (acétylation des histones, méthylation de l'ADN)[9].

Dans le cas des effets protecteurs potentiels, les facteurs nutritionnels touchent de nombreuses cibles moléculaires [22].

En effet de nombreux facteurs peuvent agir de manière similaire sur une même cible, cependant un même facteur peut exercer des effets sur plusieurs cibles[13]. C'est le cas notamment des vitamines A, B6, B9, B12, C, D et E, ainsi que divers microconstituants tels que le sulforaphane, les sulfures d'allyle, la curcumine [22-27]. Par ailleurs un même facteur peut avoir des effets de nature opposée parfois [13].

Dans la suite de ce chapitre, l'effet de certains facteurs nutritionnels sur les différentes fonctions impliquées dans la carcinogenèse est présenté brièvement. Les différentes fonctions examinées s'entremêlent. Néanmoins, pour faciliter la lecture, elles ont été regroupées autour de trois axes : lésions génétiques ou modifications épigénétiques, multiplication ou mort cellulaire et devenir tumoral[13].

Tableau I : Exemples des effets potentiels des facteurs nutritionnels sur différentes cibles impliquées dans la carcinogénèse, observés sur des modèles cellulaires animaux[22, 28-31].

Cible biologique	Effets potentiels de facteurs nutritionnels	
	Mécanismes protecteurs	Mécanismes délétères
Statut rédox	Piégeage des radicaux libres : Polyphénols Caroténoïdes Vitamines C et E	Effets pro-oxydants : Antioxydants pro-oxydants à forte dose Fer héminique (viandes rouges) Cuivre Ethanol Acétaldéhyde
	Cofacteur des enzymes antioxydantes : Sélénium	
Intégrité de l'ADN	Réplication correcte de l'ADN : Folates	Attaque de l'ADN : Acétaldéhyde
N-nitrosation	Inhibition de la formation de nitrosamines : Vitamine C	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) Acrylamide Amines aromatiques hétérocycliques (AAH) Nitrosamines
Métabolisme des xénobiotiques	Inhibition des enzymes de l'initiation (phase I) ; induction des enzymes de la promotion (Phase II) : Polyphénols Caroténoïdes Glucosinolates Sulfures d'allyle	Activation d'enzymes de phase I avec production de radicaux libres Alcool, β -carotène
		Activation de procancérogènes par les enzymes de phase I et II : AAH activées, β -carotène (active des proto-oncogènes du tabac)
		Compétition de substrats Polyphénols Indol-3-carbinol de crucifères Curcumine
Méthylation de l'ADN	Régulation Vitamines B6, B12, folates butyrate	Hyperméthylation : Acide folique
Acétylation des histones	Hyperacétylation de gènes suppresseurs : Sulfures d'allyle Butyrate Glucosinolates	

Multiplication cellulaire	Arrêt : Polyphénols Caroténoïdes Butyrate Sulfures d'allyle	Stimulation : Syndrome métabolique et obésité (synthèse des insulin-like growth factors, IGF) Acide folique
Apoptose	Activation : Polyphénols Isothiocyanates Sulfures d'allyle Phyto-estrogènes AGPI longue chaîne oméga-3	
Communications intercellulaires	Stimulation : Vitamines A et D Caroténoïdes Polyphénols Sulfures d'allyle	Inhibition : HAP Succinate de tocophérol
Différenciation cellulaire	Induction : Vitamines A et D Butyrate Sulfure d'allyle Phyto-œstrogènes	
Facteurs de croissance et activités hormonales	Diminution : Activité physique, restriction calorique Curcumine, phyto-estrogènes (effet antagoniste), entérolignanes	Augmentation : Phyto-estrogènes (effet agoniste) Apport énergétique excessif Obésité, alcool
Inflammation	Inhibition Curcumine AGPI oméga-3 longue chaîne	Induction : Acétaldéhyde AGPI oméga-6
Angiogénèse	Inhibition : Polyphénols AGPI oméga-3 longue chaîne Restriction calorique Activité physique	
Invasion tissulaire et métastases	Inhibition : Polyphénols Vitamine E	
Défenses immunitaires	Augmentation : Vitamines A, B6, B12, C, D, E zinc, sélénium, cuivre, fer	

2.1. Impact génétique ou épigénétique des facteurs nutritionnels

2.1.1. Génotoxicité et statut rédox

La génotoxicité d'un facteur est sa capacité d'altérer l'ADN, par exemple par liaison covalente à l'ADN ou cassure des brins d'ADN, pouvant induire des erreurs de réplication de l'ADN lors de la multiplication cellulaire, et initier le processus de cancérogenèse si ces erreurs de réplication ne sont pas ou sont mal réparées[13]. L'alimentation peut être la source de certains facteurs génotoxiques. Prenons pour exemple l'alcool apporté par les boissons alcoolisées qui conduit, après son métabolisme, à la formation d'acétaldéhyde et d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont des facteurs génotoxiques (Figure 6)[13]. Les boissons alcoolisées contiennent également de l'acétaldéhyde qui après ingestion et avant détoxification peut exercer des effets génotoxiques [32].

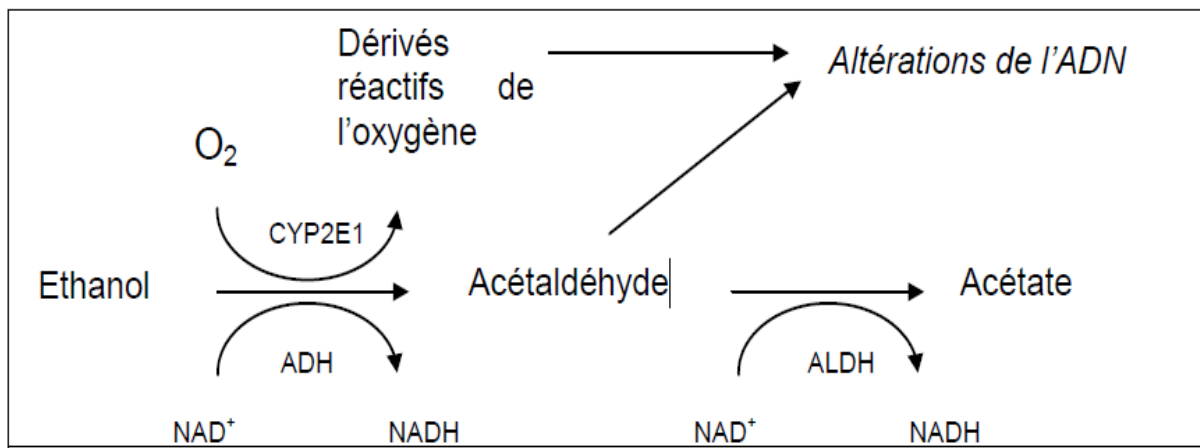


Figure 6 : Principales étapes du métabolisme hépatique de l'éthanol[13].

L'éthanol absorbé à la suite de la consommation de boissons alcoolisées est transformé, principalement dans le foie mais également dans le côlon, par l'alcool déshydrogénase (ADH) en acétaldéhyde (composé génotoxique) puis en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) [9]. Une consommation élevée d'alcool provoque l'induction du cytochrome P450 2E1, qui conduit à la production d'ERO [9].

D'autres substances génotoxiques telles que les amines aromatiques hétérocycliques (AAH), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et l'acrylamide se forment en faible quantité dans les aliments par dégradation de certains composants à hautes températures lors de la cuisson intense (fritures, four) et prolongée (viandes très cuites)[13, 33-35]. Leur génotoxicité et leur cancérogénicité ont été observées sur des modèles animaux.

La N-nitrosation des amines en présence de nitrates ou de nitrites aboutit à la formation des nitrosamines connus comme étant génotoxiques, cette réaction se fait particulièrement dans l'estomac [13]. Des études expérimentales ont montré que la formation de ces nitrosamines serait bloquée en présence de vitamine C chez l'Homme [13].

Ces facteurs ou leurs métabolites peuvent aussi altérer l'ADN par la production de radicaux libres, tels que les ERO, ces dernières peuvent modifier les bases de l'ADN, voire provoquer la fragmentation de l'ADN[9]. L'origine des ERO peut être endogène (mitochondries, peroxyosomes, membrane plasmique) ou exogène (fer, consommation excessive d'alcool, etc.)[9].

2.1.2. Activité antioxydante

Le glutathion réduit (GSH) et l'activité des enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase) participent au maintien du statut rédox des cellules [9].

Une fois l'équilibre rédox est perturbé, les cellules réagissent en régulant certains gènes (facteurs de transcription, gènes d'enzymes antioxydantes, etc.) déclenchant immédiatement une ou des cascades de signalisation. Ceci conduit à l'activation de gènes possédant dans leur promoteur un élément de réponse aux antioxydants, tels que ceux codant pour les enzymes du métabolisme des xénobiotiques ou pour des enzymes antioxydantes[9].

Certains composants alimentaires ont une structure chimique leur conférant des propriétés antioxydantes (Figure 7)[9].

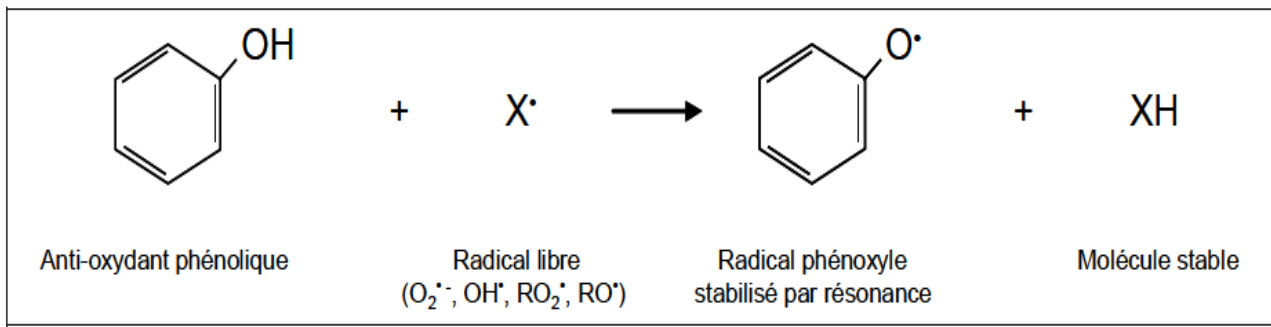


Figure 7 : Mode d'action des antioxydants [9].

C'est le cas notamment de l'acide ascorbique (vitamine C), la vitamine E, les composés phénoliques dans leur ensemble, notamment la curcumine, leurs propriétés antioxydantes peuvent impliquer un ou plusieurs mécanismes protecteurs distincts[9]. Par exemple, des études biochimiques indiquent que les polyphénols, les caroténoïdes et les vitamines C et E piègent les ERO tandis que le sélénium est indispensable à l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase [23].

2.1.3. Méthylation de l'ADN

Les folates ou vitamine B9, n'étant pas synthétisés par l'Homme et provenant uniquement de l'alimentation, font l'objet de plusieurs études. Chez les rongeurs, il a été observé qu'un déficit en vitamine B9 est associé à une hypométhylation de l'ADN induisant l'activation de proto-oncogènes ainsi que des réarrangements chromosomiques et une instabilité génétique [36, 37].

Inversement, de nombreuses études réalisées chez des personnes atteintes d'adénomes ou de carcinomes colorectaux montrent qu'une supplémentation en vitamine B9 induit une augmentation de la méthylation de régions riches en CpG du promoteur de certains gènes, appelées îlots CpG [37].

2.1.4. Acétylation des histones

Les sulfures d'allyle, le butyrate et les glucosinolates peuvent induire une hyperacétylation des histones associée à une augmentation de l'expression de gènes suppresseurs. C'est le cas, entre autres, du sulforaphane [26]. Des études récentes ont montré que le sulforaphane module l'activité des histone-déacétylases à la fois in vitro, chez l'animal

et chez l'Homme[26]. Une hyperacétylation des histones induit l'inhibition de ces enzymes. In vitro, cet effet est accompagné d'une augmentation de l'expression du gène suppresseur codant pour la protéine p21^{cip1} et du gène codant pour la protéine proapoptotique Bax[9]. Pour l'ensemble des facteurs sus-cités, l'effet sur l'acétylation des histones semble participer à l'inhibition de la multiplication cellulaire.

2.2. Facteurs nutritionnels et prolifération ou mort cellulaire

2.2.1. Multiplication cellulaire et apoptose

Plusieurs molécules d'origine alimentaire inhibent la prolifération cellulaire in vitro, parmi lesquelles on peut citer les polyphénols, les caroténoïdes, le butyrate, les glucosinolates, les sulfures d'allyle ou encore la curcumine[9]. En effet, il a été objectivé qu'elles induisent in vitro un arrêt du cycle cellulaire au niveau d'un point de contrôle [9].

Certains facteurs alimentaires induisent aussi le processus d'apoptose dans des cellules en culture. C'est le cas des polyphénols isothiocyanates et composés organosoufrés [38].

Une étude réalisée sur des animaux porteurs de tumeurs supplémentés par des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 longue chaîne a mis en évidence un ralentissement de la croissance tumorale, lié à une induction de l'apoptose des cellules tumorales[9]. Outre les AGPI, certaines substances agissent en synergie pour induire l'apoptose, telles que la quercétine et le resvératrol, mais il est à noter que ces effets ne sont montrés qu'in vitro [39, 40].

L'activité du facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B), responsable de l'activation de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, est étroitement liée au statut rédox des cellules[9]. Des études chez l'animal et sur différents types de lignées cellulaires montrent que de nombreux facteurs, dont l'alcool et l'obésité activent NF- κ B [22].

2.2.2. Différenciation cellulaire

La différenciation cellulaire permet la spécialisation des cellules indifférenciées par l'acquisition de caractéristiques fonctionnelles spécifiques d'un type cellulaire au sein d'un tissu donné. Une cellule qui est engagée dans le processus de différenciation cellulaire ne peut se multiplier en même temps [9]. Des études réalisées sur des cellules embryonnaires et des cellules tumorales mises en culture ont permis d'observer la capacité de divers facteurs d'origine alimentaire tels que l'acide rétinoïque, la vitamine D, le butyrate et les sulfures d'allyle à induire la différenciation cellulaire [9, 41].

2.2.3. Facteurs de croissance et activités hormonales

Les facteurs de croissance et les hormones interviennent dans le processus de carcinogénèse en stimulant la multiplication cellulaire. L'état nutritionnel et certains aliments peuvent modifier la synthèse de facteurs de croissance, comme IGF-1, ou la synthèse d'hormones [9]. Il a été mis en évidence dans certaines études d'observation que l'activité physique participerait considérablement à la réduction du risque de cancers hormono-dépendants (sein, endomètre), ceci pourrait s'expliquer par une diminution de la production endogène d'œstrogènes, l'augmentation des taux de sex hormone-binding globulin (SHBG), et la diminution des taux circulants d'insuline et d'IGF-1 [42].

Par ailleurs, des expériences réalisées chez la souris ont conclu à l'effet bénéfique du jeûne en diminuant le niveau d'IGF-1 et en augmentant celui de son récepteur, ce qui serait associé à une inhibition de la croissance tumorale chez l'animal en situation de restriction calorique [9]. De même, la curcumine pourrait exercer un effet protecteur en inhibant la phosphorylation du récepteur à l'épidermal growth factor (EGF) [9].

Il a été remarqué que diverses molécules telles que les phyto-œstrogènes pouvaient perturber la régulation hormonale par leur activité œstrogénomimétique, et de ce fait pourraient induire la croissance tumorale [43].

2.3. Facteurs nutritionnels et évolution tumorale

2.3.1. Angiogenèse

A la suite de nombreuses études in vitro, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteurs de croissance des fibroblastes (FGF β) semblent être les plus importants facteurs responsables de la croissance tumorale et sont produits par de nombreuses cellules cancéreuses, ainsi que par les cellules normales [22] .

L'IL-8 est une chimiokine qui stimule le chimiotactisme des cellules endothéliales et l'angiogenèse in vivo chez le rat et dans les cellules endothéliales vasculaires ombilicales humaines [9]. Dans de nombreuses tumeurs des taux élevés d'IL-8 ont été détectés.

Les polyphénols alimentaires comme la curcumine, le resvératrol, la quercétine, les polyphénols du thé vert, la théaflavine, la génistéine, et la capsaïcine ont pour cibles des chimiokines[9]. Sur le plan expérimental chez l'animal, un des premiers composés identifiés comme ayant une activité antiangiogénique et antitumorale est le gallate d'épigallocatechine (EGCG) le flavanol le plus abondant du thé, connu pour être un puissant antioxydant[9]. A ce jour, plus de 20 composés, essentiellement des flavonoïdes et des isoflavones, ont été identifiés comme pouvant moduler le processus angiogénique[9]. Chez la souris nude, les AGPI oméga-3 semblent freiner l'angiogenèse [44].

La curcumine, la quercétine, le resvératrol peuvent inhiber le facteur angiogénique VEGF dans les cellules tumorales en culture[13]. Des études précliniques montrent que la restriction calorique réduit le réseau vasculaire dans les pathologies pré-malignes et malignes mammaires [45].

L'activité physique augmente le niveau d'inhibiteur du VEGF endogène circulant chez les personnes en bonne santé, ce qui entraînerait la diminution du VEGF plasmatique [46].

2.3.2. Envahissement tissulaire et dissémination métastatique

L'envahissement tissulaire et la dissémination métastatique nécessitent que les cellules tumorales acquièrent la capacité de migrer vers d'autres tissus et de les envahir. Ceci implique le changement de certaines fonctions cellulaires (adhésion cellulaire) et la modification de

l'expression de certains gènes tels que ceux codant pour des métalloprotéinases dégradant la matrice extracellulaire (MMP) ou des molécules d'adhésion [47].

In vitro, l'EGCG, le resvératrol, la quercétine, la curcumine, et la génistéine peuvent inhiber une ou plusieurs MMP[13]. La quercétine inhibe la formation de métastases chez les souris porteuses de tumeurs pancréatiques, de même, la vitamine E peut inhiber la formation de métastases chez la souris porteuse de tumeurs mammaires [39, 48].

2.3.3. Défenses immunitaires

Le système immunitaire peut agir sur le processus de la carcinogenèse à plusieurs niveaux : élimination de virus oncogènes, élimination de pathogènes avant l'établissement d'une inflammation favorisant la cancérogenèse, identification et élimination des cellules tumorales, etc [49].

Des études ont objectivé que les facteurs nutritionnels peuvent moduler certaines fonctions immunitaires, elles-mêmes susceptibles d'avoir un impact sur ce processus[13]. C'est le cas, par exemple, de plusieurs vitamines (A, B6, B12, C, D, E) et micronutriments (zinc, sélénium, cuivre, fer)[25, 50]. Par exemple, plusieurs études menées chez des enfants ont objectivé que leur statut en vitamine A et en zinc avait des répercussions sur leurs défenses immunitaires. En effet les déficiences en vitamine A et en zinc ont été associées à une diminution de la production de certaines cytokines[51].

De même, de nombreux essais cliniques ont montré que la vitamine E, entre autres, était capable de moduler des paramètres immunologiques tels que les taux sériques de polynucléaires neutrophiles, de leucocytes et de cytokines[52].

2.4. Dysfonctionnement du tissu adipeux secondaire à l'obésité

Des hypothèses physiopathologiques ont été émises pour expliquer le lien entre surpoids ou obésité et cancer[53]. Celle du dysfonctionnement du tissu adipeux [54] est la plus décrite et la plus adaptée (figure 8), elle fait appel à plusieurs mécanismes (insulinorésistance, inflammation chronique et production de stéroïdes sexuels)[53]. L'insulinorésistance est une des conséquences possible de l'obésité [55], elle est secondaire à l'augmentation des taux

d'insuline circulants pour lutter contre l'hyperglycémie. L'hyper-insulinisme est responsable d'une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques à l'hormone de croissance (GH), ce qui permet la production d'IGF-1 [53]. Le taux d'IGF-1 libre plasmatique est étroitement lié à l'IMC et au taux d'insuline. L'expression du récepteur de l'IGF-1 est augmentée dans certaines tumeurs, ce qui suggère que ces cancers pourraient être stimulés par l'IGF-1[53]. Des études cliniques ont montré que les patients avec des taux élevés d'IGF-1 avaient unrisque plus important de développer plusieurs types de cancers [56, 57]. L'IGF-1 stimule la multiplication d'un grand nombre de cellules en augmentant la mitose et en inhibant l'apoptose [53].

Le tissu adipeux produit différents types d'hormones et de cytokines communément appelées adipokines, parmi celles-ci on retrouve l'adiponectine, la leptine et PAI-1 [53]. Les dysfonctionnements du tissu adipeux entraînent des modifications des taux d'adipokines qui pourraient être un des facteurs de la cancérogenèse [54].

L'adiponectine, dont le taux est diminué chez les patients en surpoids, a des effets anti-inflammatoires et des effets sur la sensibilité à l'insuline[53]. De nombreuses études visant à explorer le rôle de cette adipokine ont montré qu'il existait un lien entre un faible taux sanguin d'adiponectine et le risque de développer un cancer du sein [58], de l'endomètre [59], du côlon et du rectum [60], ceci par l'installation d'un état inflammatoire chronique et le développement d'une résistance à l'insuline .

La sécrétion de la leptine, ou hormone de la satiété, permet de diminuer l'appétit et de réguler les réserves de graisses étant une hormone anorexigène intervenant aussi dans le métabolisme glucido-lipidique. Les taux de leptine sont augmentés chez les sujets obèses ce qui suggère qu'il existe chez eux une résistance à la leptine[53]. Il a été observé que certains cancers surexpriment les récepteurs de la leptine, tel que le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre [53].

Le PAI- 1 inhibe pour sa part indirectement la fibrinolyse et la dégradation de la matrice extracellulaire, il est impliqué également dans la croissance tumorale[53]. Une surexpression de PAI-1 a été observée dans certains cancers, comme dans le cancer colorectal, de l'endomètre et du sein [53].

L'obésité est responsable de phénomènes inflammatoires aussi bien au niveau systémique qu'au niveau du tissu adipeux, cette dernière augmente le risque de cancer en synthétisant des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et l'IL-6 produits en grande quantité lors de l'inflammation[53]. Les stéroïdes sexuels, à savoir les androgènes, œstrogènes et progestérone ont une influence sur le développement et la progression de certains cancers. La conversion périphérique d'androgènes en œstradiol dans le tissu adipeux est augmentée chez les patients obèses, responsable de taux d'œstradiol sanguin plus élevés[53]. Les taux de stéroïdes sexuels sont intimement liés au risque de cancer du sein post-ménopausique et au risque de cancer de l'endomètre. Des taux élevés de progestérone dans le sang semblent être un facteur de risque de cancer du sein alors que l'inverse semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer de l'endomètre [53].

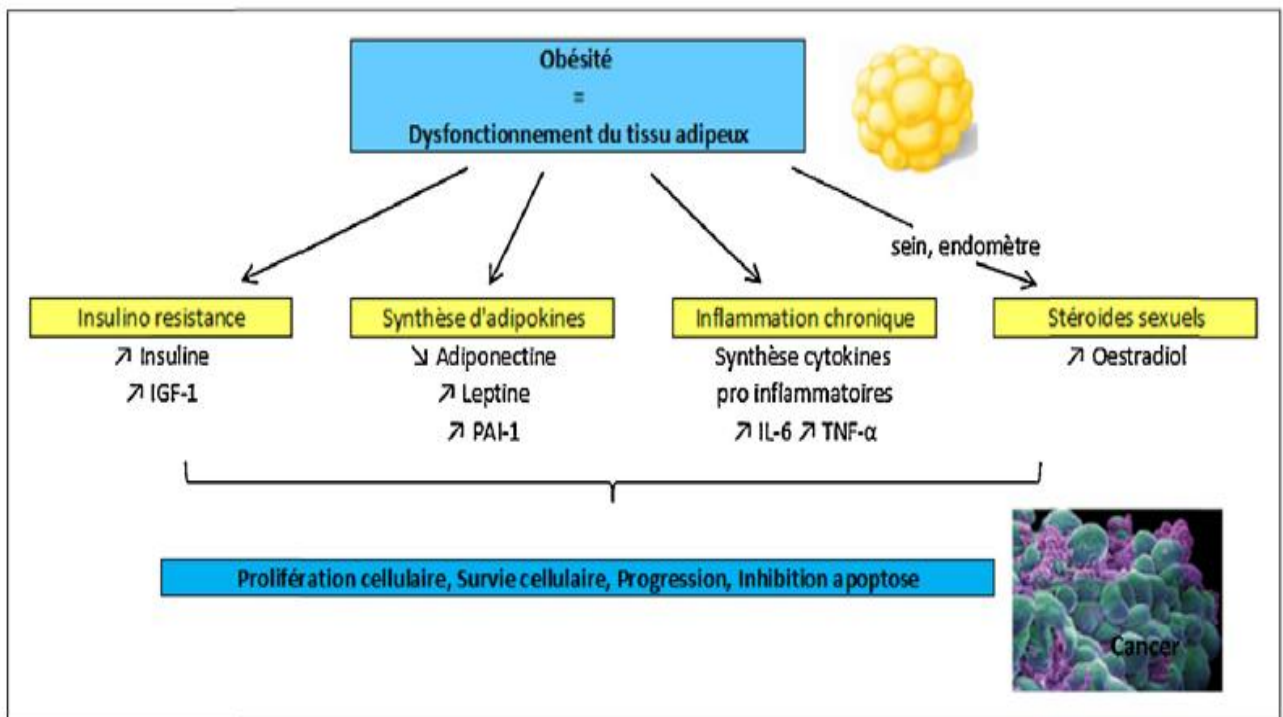


Figure 8 : Schéma du dysfonctionnement du tissu adipeux[53].

VI. Dernières données mondiales et nationales sur le cancer

On estime que le fardeau mondial du cancer a atteint en **2018** : 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès, soit un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer. À l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions.

L'augmentation du fardeau du cancer est due à plusieurs facteurs, notamment la croissance démographique et le vieillissement, ainsi qu'à l'évolution de la prévalence de certaines causes de cancer associées au développement social et économique. Cela est particulièrement vrai dans les économies à croissance rapide, où l'on observe une évolution des cancers liés à la pauvreté et aux infections vers des cancers associés aux modes de vie plus typiques des pays industrialisés [1].

1. Répartition des cancers dans le monde en fonction des continents

Les tendances mondiales montrent que pour les hommes et les femmes confondus, près de la moitié des nouveaux cas et plus de la moitié des décès par cancer dans le monde en **2018** surviennent en Asie, en partie parce que la région concentre près de 60 % de la population mondiale.

L'Europe concentre 23,4 % du total des cas de cancer dans le monde (soit 4 229 662 cas) et 20,3 % des décès dus au cancer, alors qu'elle ne représente que 9 % de la population mondiale. L'Amérique quant à elle compte 13,3 % de la population mondiale mais concentrent 21 % de l'incidence (soit 2 378 785 cas pour l'Amérique du nord et 1 412 732 cas pour l'Amérique latine) et 14,4 % de la mortalité dans le monde. Contrairement aux autres régions du monde, les proportions de décès par cancer en Asie et en Afrique (57,3 % et 7,3 %, respectivement) sont plus élevées que les proportions de cas d'incidence (8 750 932 cas et 1 055 172 nouveaux cas respectivement), car ces régions enregistrent d'une part une fréquence plus élevée de certains types de cancer associés à un pronostic plus défavorable et, d'autre part, des taux de mortalité eux aussi plus élevés, à cause d'un accès limité aux services diagnostiques et aux traitements opportuns dans de nombreux pays (Figure 9)[1].

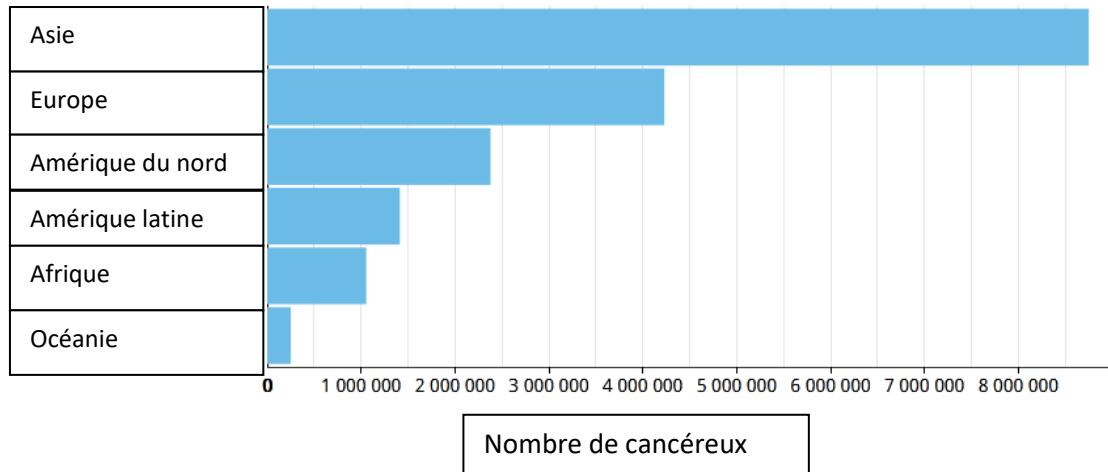


Figure 9 : Estimation de l'incidence globale du cancer, tout type confondu, chez les 2 sexes et tous les âges en 2018 [61].

2. Répartition des cancers dans le monde en fonction des organes atteints

Les cancers du poumon, du sein chez la femme et du côlon-rectum sont les trois principaux types de cancer en termes d'incidence et se classent parmi les cinq premiers en termes de mortalité (premier, cinquième et deuxième, respectivement). Pris ensemble, ces trois types de cancer sont responsables d'un tiers de l'incidence du cancer et de la mortalité dans le monde[1].

Les cancers du poumon, et du sein chez la femme, sont les principaux cancers dans le monde en termes de nombre de nouveaux cas : on estime à environ 2,1 millions le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers en **2018**, qui représentent environ 11,6 % du fardeau total de l'incidence du cancer. Le cancer colorectal (1,8 million de cas, soit 10,2 % du total) est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué, suivi par le cancer de la prostate (1,3 million de cas soit 7,1 % du total), le cancer de l'estomac arrivant en cinquième position (1 million de cas, soit 5,7 % du total)[1].

Le cancer du poumon est aussi responsable du plus grand nombre de décès (1,8 million de décès, ou 18,4 % du total) en raison de son mauvais pronostic dans le monde, suivi du cancer colorectal (881 000 décès, soit 9,2 % du total), du cancer de l'estomac (783 000 décès, 8,2 %) et du cancer du foie (782 000 décès, ou 8,2 % du total). Le cancer du sein chez la femme vient au cinquième rang des causes de décès (627 000 décès, ou 6,6 % du total), son

pronostic étant relativement favorable, du moins dans les pays développés (Figure 10) [1].

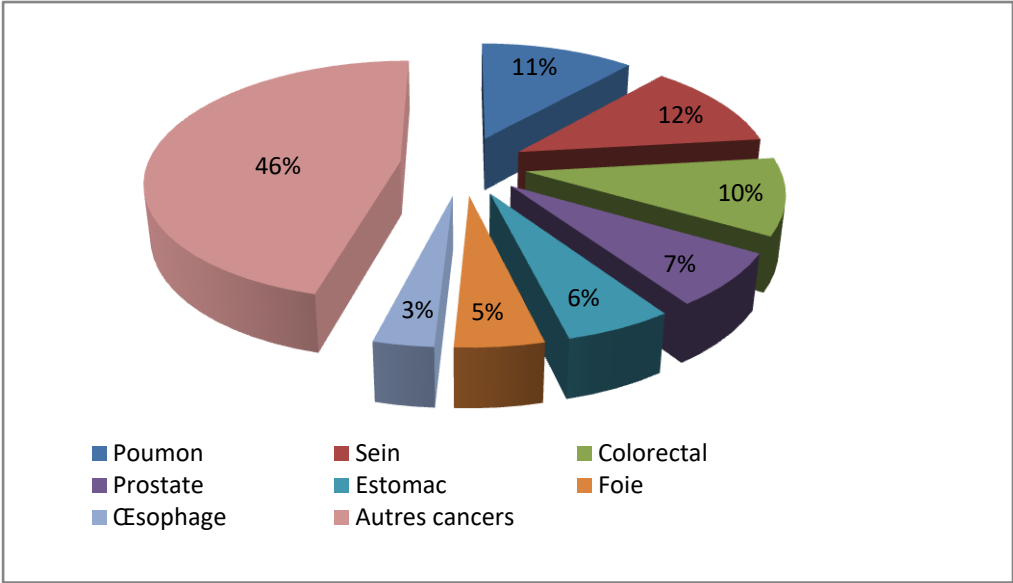


Figure 10 : Répartition mondiale des cancers en 2018 [61].

3. Répartition des cancers au Maroc en fonction des organes atteints

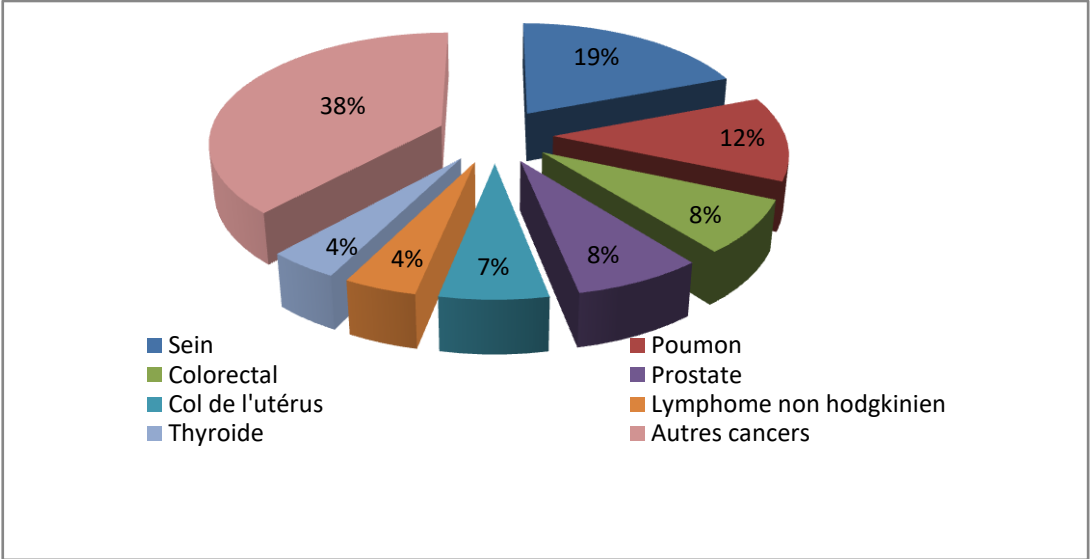


Figure 11 : Répartition des cancers au Maroc en 2018 [61].

VII. Catégories d'aliments favorisant le cancer

L'alimentation intervient dans le processus de carcinogénèse à plusieurs niveaux:

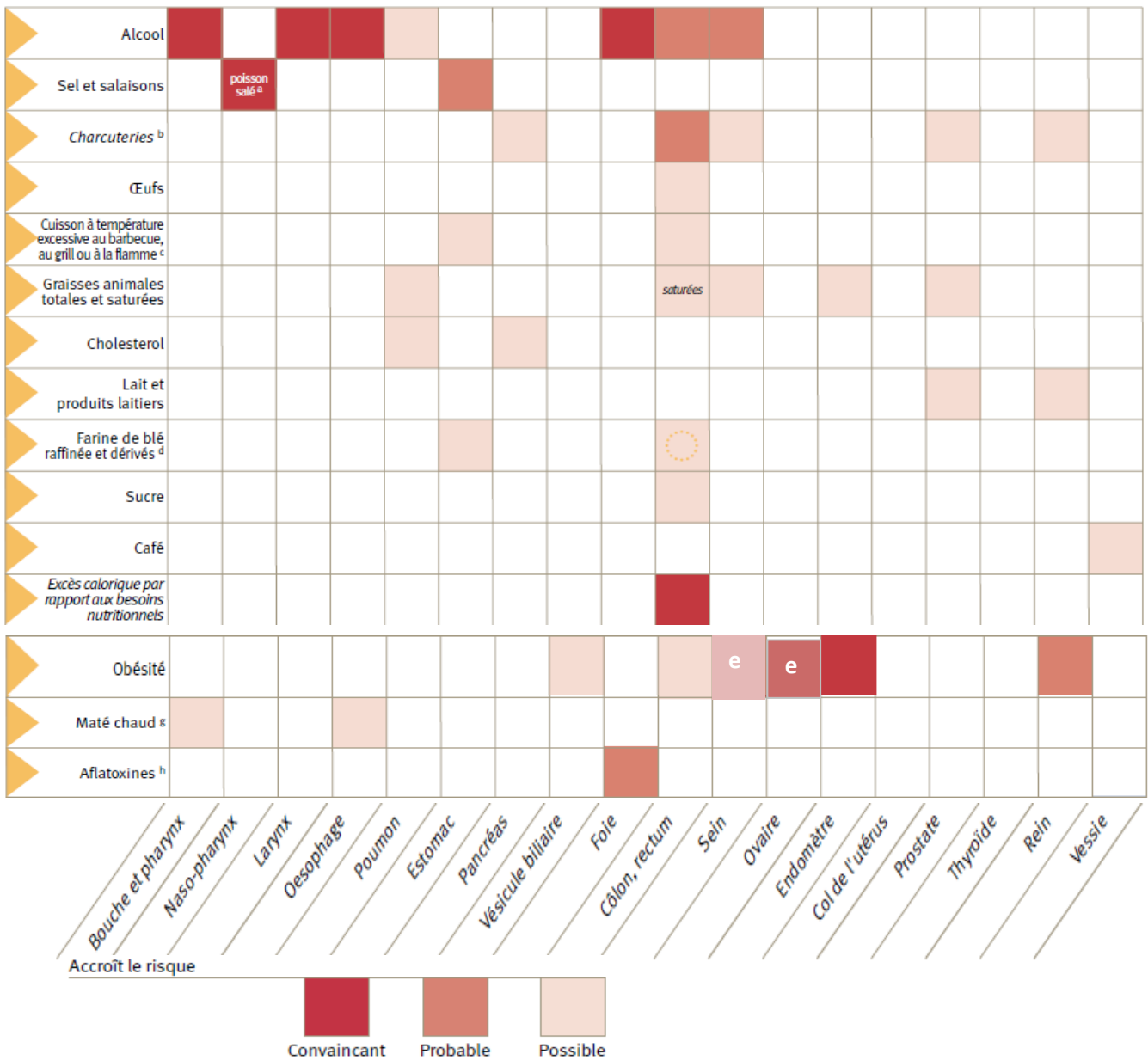
- Par la nature et la quantité des aliments et constituants qu'elle procure, dont certains sont modifiés par les traitements culinaires ou technologiques[62];

- Plus globalement par les habitudes alimentaires, qui favorisent l'expression des propriétés biologiques des composés ingérés, et qui induisent des effets d'autant plus importants que le régime alimentaire n'est pas équilibré ;

- Par les facteurs associés, tels que le poids corporel et l'activité physique, qui ont des conséquences sur le devenir de l'organisme.

On sait que la consommation alimentaire d'un individu évolue au cours des différentes périodes de la vie, cela en fonction de ses besoins nutritionnels, de l'état physiologique et de nombreux éléments socioculturels[62]. Au-delà du rôle strictement nutritionnel qu'on lui reconnaît, l'alimentation apporte tout au long de la vie de l'individu de nombreux composants qui, selon leur activité biologique éventuelle, peuvent intervenir à plusieurs stades de la carcinogénèse. Les données épidémiologiques récentes ont souligné des associations intéressantes entre la consommation de tel ou tel aliment et la prévalence de certains cancers (Tableau II)[62].

Tableau II : Augmentation du risque de cancers pour des aliments et constituants consommés excessivement[62].



a : Nitrosamines nouvellement formées lors de la conservation du poisson.

b : Initialement dans cette colonne figurait le mot « viandes ». Dernièrement, des études plus pointues ont suggéré davantage un effet des viandes faisant l'objet de procédés technologiques, comme les charcuteries[62].

d : Aliments à base de farine raffinée (par opposition aux céréales complètes) et à index glycémique élevé, pouvant agir par l'intermédiaire d'une résistance à l'insuline[62].

e : En période post-ménopausique.

g : Maté : Boisson à base de feuilles de maté, ingérée très chaude comme du thé en Amérique du Sud (important à signaler dans le contexte mondial).

h : Les aflatoxines sont des mycotoxines produites par des moisissures de l'espèce *Aspergillus*, qui se développent sur des aliments (céréales, oléagineux et fruits secs) stockés dans des conditions d'humidité et de température non contrôlées[62]. Les toxines produites contaminent l'aliment et sont cancérigènes chez l'être humain[62].

Signification des qualificatifs :

« Convaincant »: De nombreuses études épidémiologiques (au moins 20) montrent des associations cohérentes avec peu de contradictions et incluent des études prospectives, ainsi que des études conduites dans différents groupes de populations, tout en contrôlant les éventuels facteurs de confusion[62]. Les données de consommation concernent la période précédant l'apparition du cancer, les associations quant à elles sont assorties d'hypothèses biologiques (plausibilité biologique) et confirmées par les études expérimentales[62].

« Probable »: Les études épidémiologiques sont moins cohérentes ou en nombre insuffisant pour conclure définitivement[62].

« Possible »: Les études sont en général en faveur de l'hypothèse, mais limitées en nombre ou en qualité, cependant elles ne sont pas toujours confortées par les études expérimentales[62].

« Insuffisant »: Très peu d'études suggèrent une relation possible c'est la raison pour laquelle des études conçues spécialement pour tester l'hypothèse sont souvent nécessaires. Les données considérées comme «insuffisantes » par le comité d'experts, ainsi que celles montrant une absence de relation avec le risque de cancers, ne figurent pas dans le tableau ci-dessus [62].

1. Viandes rouges et viandes transformées

La viande dite « rouge » regroupe l'ensemble des viandes de porc, de bœuf, d'agneau et de veau. La viande dite « transformée » est une catégorie plus hétérogène susceptible de regrouper des aliments différents selon les pays, par exemple, en Europe, ce terme inclut principalement les charcuteries (jambons, saucissons. . .) à base de porc et de bœuf alors qu'aux États-Unis, ce groupe contient également les viandes en conserve (corned-beef. . .) [63].

En 2011, le rapport du World Cancer Research Fund (WCRF) et de l'American Institute for Cancer Research (AICR) a considéré un niveau de preuve convaincant pour l'augmentation de risque de cancer colorectal (CCR) associée, d'une part, à la consommation de viandes rouges et, d'autre part, à celle de viandes transformées[64]. La relation avec les viandes rouges est jugée comme étant de type dose-réponse avec un risque de CCR augmenté de 17 % pour 100 g/j de viandes rouges, la relation avec les viandes transformées est également de type dose-réponse avec une augmentation du risque de CCR de 18 % pour chaque 50 g/j de viandes transformées [64].

Deux études [65, 66]ont aussi analysé le lien avec les apports en amines hétérocycliques, composés formés principalement lorsque les produits animaux sont grillés ou cuits pendant longtemps du fait de la combustion des graisses qu'elles contiennent:l'une [65] n'a pas mis en évidence de lien significatif et l'autre [66]a montré une association significative entre apports en amines hétérocycliques et risque de CCR.

L'association entre la consommation de viandes rouges et transformées et le risque de CCR pourrait s'expliquer par différents mécanismes complémentaires. Tout d'abord, la viande rouge contient de l'hème susceptible de favoriser la formation de composés N-nitrosés cancérigènes par le microbiote intestinal ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et d'autres substances induisant le développement de tumeurs [67-69]. Ensuite, la viande rouge cuite à des températures excessives conduit à la production d'AAH et d'HAP susceptibles de favoriser le développement de cancers du côlon, en particulier chez les personnes ayant une prédisposition génétique [70]. L'association du degré de cuisson de la viande avec le CCR pourrait varier selon le polymorphisme génétique

associé notamment à la vitesse d'acétylation des AAH [63]. La viande rouge pourrait également stimuler la sécrétion d'insuline qui favorise la multiplication des cellules. Enfin, théorie moins appuyée : la relation pourrait provenir de virus d'origine bovine [71].

2. Alcool et boissons alcoolisées

Le rapport « Alcool et risques de cancer » publié en **2007** sous l'égide du réseau National alimentation cancer recherche(NACRe) et de l'Institut national du cancer(INCa) montre qu'il existe un niveau de preuve convaincant pour la relation entre l'alcool et les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) de même qu'entre l'alcool et le cancer primitif du foie secondaire le plus souvent à une cirrhose éthylique[72]. Une suspicion de lien entre l'alcool et le cancer du sein pré- et post-ménopausique ou colorectal est également évoquée mais le niveau de preuve demeure plus faible.

2.1. Alcool et cancer des VADS

Dans la méta-analyse publiée par Zeka [73], ce lien est vérifié si la consommation d'alcool est supérieure à 40 g/j. Cette augmentation du risque varie en fonction du siège du cancer : elle est de 4,5 pour le larynx et de 12,6 pour le pharynx. Ce risque est majoré en cas de tabagisme associé, en effet il a été prouvé que le risque de cancer de l'hypopharynx et de l'épilynx, qui est de 2 en cas de consommation d'alcool (80 g–120 g/j) chez un non-tabagique passe à 48 chez un fumeur de 20 cigarettes/j. Plusieurs études ont confirmé que le risque augmente même pour une consommation faible d'alcool (10 g/j) et qu'il existe un effet dose dépendant.

L'arrêt de la consommation de l'alcool réduit considérablement le risque de cancer des VADS pour revenir au risque des non-buveurs dans un délai de 15 à 20 ans.

L'effet dépend de la quantité totale d'alcool consommée indépendamment du type de boisson alcoolisée. En effet divers mécanismes ont été identifiés, certains sont probablement communs à toutes les localisations de cancers : effet génotoxique de l'acétaldéhyde (principal métabolite de l'alcool) et/ou des radicaux libres résultant de l'activation du cytochrome P450 2E1,déficits nutritionnels, notamment en folates et autres vitamines [13].

D'autres mécanismes semblent être plus spécifiques du siège anatomique comme l'exposition directe à l'acétaldéhyde apporté par les boissons alcoolisées et/ou la modification de la perméabilité de la muqueuse favorisant l'absorption d'autres cancérrogènes (tabac), dans le cas de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage [13].

2.2. Alcool et cancer du foie

La consommation d'alcool est reconnue comme facteur de risque majeur pour les hépatopathies chroniques notamment le cancer primitif du foie. Il a été estimé qu'entre 32 % et 45% des cas de cancer du foie sont attribuables à la consommation chronique et élevée d'alcool aux Etats-Unis et en Italie [72]. Globalement, les études cas-témoins montrent que chez les buveurs le risque de cancer du foie est augmenté d'un facteur 2 environ par rapport aux abstinents selon une étude réalisée par Morgan et al en **2004** [72]. Notons toutefois que certaines études cas-témoins ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer hépatique pouvant atteindre un facteur 4,5 à 7,3 pour une consommation supérieure ou égale à 80 g/j[72].

Si la majorité des études disponibles concerne l'effet de l'alcool sur le risque de cancer du foie, il en existe une minorité qui s'intéresse spécifiquement à un type de boisson alcoolisée. Dans une étude portant sur de fortes consommations (plus de 80 g/j) il a été observé un effet similaire chez ceux qui consomment préférentiellement des liqueurs et ceux qui consomment préférentiellement des bières [72].

En revanche, on a peu d'informations sur l'influence de la durée de consommation d'alcool proprement dite sur le risque de cancer du foie [72].

En **2002**, l'étude cas-témoins de Donato et al a montré, qu'après ajustement de la quantité d'alcool consommée, la durée de consommation et l'âge de commencement n'ont pas d'effet significatif sur le risque de cancer du foie, par ailleurs, ces auteurs ont observé que les anciens buveurs conservent un risque élevé de cancer du foie pendant une période de 10 ans : cette observation est vraisemblablement liée au fait qu'un grand nombre de buveurs arrêtent de consommer de l'alcool lorsque les premiers symptômes de pathologie hépatique apparaissent [72].

L'acétaldéhyde possède des effets hépatiques toxiques dépendants de l'exposition des hépatocytes, cette dernière sera d'autant plus élevée que la transformation de l'éthanol en acétaldéhyde par l'ADH et/ou le CYP2E1 sera élevée et que le métabolisme de l'acétaldéhyde en acétate par l'ALDH sera faible (figure 6).

2.3. Alcool et cancer du sein

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein chez la femme se manifestant par une augmentation du risque de 30% pour une consommation quotidienne de trois verres d'alcool [74].

Une relation linéaire est observée à partir de 10 g d'alcool/j, avec une augmentation modeste du risque d'environ 10 % par 10 g d'alcool supplémentaires consommés [74]. Cependant, d'après certaines études et la connaissance du mécanisme, il est considéré qu'il s'agit d'un chiffre moyen, majoré pour certaines sous-populations de femmes et minoré pour les femmes présentant d'autres facteurs de risque [74].

Récemment, une association entre la consommation d'alcool et la densité mammaire suivie par mammographie a été mentionnée, par ailleurs, l'alcool augmente la synthèse des facteurs de croissance IGF, ce qui suggère que les effets de l'alcool sur la promotion et la progression tumorales seraient liés à l'augmentation de la synthèse d'IGF [74].

2.4. Alcool et CCR

En 2011, le WCRF/AICR a montré que le risque de CCR augmenterait avec la consommation de boissons alcoolisées avec un niveau de preuve « convaincant » chez les hommes et « probable » chez les femmes [63]. Cette relation est de type dose-réponse avec une augmentation importante du risque de CCR de 10 % pour 10 g/j d'alcool, 11 % chez les hommes et 7 % chez les femmes (non significative) [63].

Lors d'une prise importante d'alcool ou en présence d'un défaut de production d'ALDH₂, l'acétaldéhyde, cancérigène reconnu pour sa réactivité vis-à-vis de l'ADN, va rester plus longtemps en contact avec la muqueuse avant d'être éliminé [63]. L'alcool pourrait agir en favorisant la production de prostaglandines, la peroxydation des lipides et la génération

de radicaux libres oxygénés, en outre, les forts consommateurs d'alcool peuvent avoir des régimes alimentaires particuliers aboutissant à des apports faibles en certains nutriments essentiels, notamment en folates dont une déficience pourrait favoriser l'initiation et la progression du CCR [63].

3. Graisses

3.1. Graisses et cancer du sein

De nombreuses études se sont intéressées à la recherche d'un éventuel lien entre consommation de graisse totale et cancer. Les données sont peu significatives mais une augmentation du risque de cancer est observée chez les femmes ménopausées [75].

L'hypothèse retenue est une augmentation de la production endogène d'œstrogènes secondaire à un régime particulièrement riche en graisses.

Deux études réalisées par Chlebowski et al ainsi que Cho et al montrent une réduction du risque de rechute d'un cancer du sein chez les patientes en rémission après traitement quand on leur prodigue des conseils diététiques visant à réduire de 15 % les calories liées aux graisses, cette réduction de risque est de 24 % ; de façon paradoxale, elle est plus importante pour les tumeurs n'exprimant pas de récepteurs aux œstrogènes [76, 77]. Ces résultats sont retrouvés dans l'étude WHEL où la réduction de risque a été de 31 % chez les patientes ayant eu un cancer du sein en phase pré- ou ménopausique [78].

3.2. Graisses animales et cancer de prostate

Quelques études ont laissé entendre que les graisses alimentaires et la consommation de viandes pouvaient être des facteurs de risque du cancer de prostate. Des études écologiques ont objectivé une association positive entre la consommation de viandes et de gras, d'une part, et l'incidence du cancer de la prostate et la mortalité attribuable à cette maladie, d'autre part, mais les données probantes qui ressortent de plusieurs études cas/témoins et études de cohortes sont équivoques [79].

4. Sel et aliments salés

4.1. Sel et cancer de l'estomac

En 2007, le rapport de WCRF/AICR a mis en évidence que la relation entre consommation de sel, d'aliments salés et augmentation du risque de cancer de l'estomac est jugée probable. Les principaux mécanismes impliqués sont les altérations de la muqueuse gastrique (atrophie et métaplasie intestinale), et la synergie avec des cancérogènes (composés N-nitrosés) et d'autres facteurs de risque de cancer de l'estomac (infection par *Helicobacter pylori*) [9].

4.2. Aliments salés et cancer du cavum

Des études épidémiologiques ont noté que les taux de cancer du nasopharynx sont élevés dans les régions où les aliments salés, surtout le poisson salé de type chinois, sont très fréquemment consommés. Les personnes qui ont reçu une alimentation riche en poisson salé dans leur enfance, en particulier durant le sevrage, courent aussi un risque élevé d'avoir un cancer du cavum [79]. Les diméthyl-nitrosamines retrouvés dans le poisson salé consommé par les Chinois du Sud constituent un facteur de risque pour le cancer du nasopharynx [79]. En effet ce sont des agents carcinogènes avec un tropisme pour la muqueuse respiratoire [80].

5. Sucre et cancers

Les études se sont intéressées aux cancers suivants : côlon et rectum, pancréas et sein.

5.1. Sucre et cancer du côlon

Une étude prospective a été réalisée dans ce sens mais n'a pas retrouvé de lien entre le cancer du côlon et le sucre en prospectif [81], une étude cas-témoins réalisée par Slattery et al non plus, alors qu'une autre étude faite par Bostick et al a conclu à un lien entre les produits contenant du saccharose et le cancer du côlon, les produits laitiers étant exclus [82]. Même les études les plus récentes s'intéressant à la charge glycémique ne retrouvent pas de lien, montrant une protection pour les femmes ayant une alimentation à forte charge glycémique, probablement du fait d'une forte consommation de riz blanc [82].

5.2. Sucre et cancer du pancréas

Aucun lien n'a été objectivé par le biais de l'analyse des index glycémiques. Des exceptions ont été notées, avec un risque de cancer du pancréas plus élevé chez des femmes fortes consommatrices de fructose, en surpoids et avec une faible activité physique, ou chez de grands consommateurs de fruits et jus de fruits, alors que dans cette même étude aucun lien n'a été retrouvé avec la consommation de sodas [82].

5.3. Sucre et cancer du sein

Il ne semble pas exister de lien en rapport avec les apports en hydrates de carbone. Un fort index glycémique apparaît comme un facteur de risque pour une cohorte suivie pendant 9 ans par Lajous et al, alors qu'une autre étude réalisée par Silvera et al, comportant un suivi plus long, de 16 ans, est négative [82].

Au total, il n'existe pas actuellement d'éléments fortement incriminant la consommation de sucre dans le développement des cancers, quel que soit le site étudié [82].

6. Compléments alimentaires et cancers

6.1. Définition des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des sources concentrées de nutriments, ayant pour objectif de compléter le régime alimentaire afin de l'améliorer, à partir d'aliments natifs, répondant à la réglementation des aliments en termes d'exigence de sécurité.

Ils englobent les compléments nutritionnels (vitamines, minéraux...) mais aussi des composés et ingrédients isolés puis concentrés à partir d'aliments comme les extraits de plantes, les probiotiques, les peptides fonctionnels et certains microconstituants [83]. Certains contribuent à améliorer les troubles climériques de la ménopause comme les isoflavones du soja, d'autres participent à la prévention cardiovasculaire comme les compléments alimentaires à base d'oméga 3, ou encore à la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) comme les caroténoïdes xanthophylles[83].

En raison de leur présentation proche de celle des médicaments, ces compléments alimentaires sont parfois dénommés « alicaments », terme ambigu, qui éloigne de l'alimentation et de la diététique[83].

6.2. Cas particulier des compléments alimentaires contenant du β -carotène

De nombreux travaux se sont focalisés sur les liens entre bêta-carotène et survenue de maladies chroniques, notamment le cancer.

Il a été observé qu'un apport élevé en fruits et légumes était associé à une réduction de risque de la plupart des cancers [84]. Les fruits et légumes étant la principale source alimentaire de bêta-carotène, une hypothèse attribuant ce potentiel effet protecteur au bêta-carotène a été évoquée, et cette provitamine à fort potentiel antioxydant, a été suggérée comme étant un facteur préventif contre plusieurs cancers. Comme il n'y avait par ailleurs pas d'effet toxique connu, ces données ont conduit à la mise en place de plusieurs études d'intervention avec cet antioxydant[85, 86].

Cependant, sa sécurité a été l'objet de controverse[87] car des études d'intervention ont suggéré une association positive entre la prise de bêta-carotène à fortes doses sous forme de compléments alimentaires, particulièrement chez les fumeurs, et le risque de cancer du poumon, ainsi que celui de cancers digestifs, durant l'essai ou le suivi après essai [88, 89].

Dans l'étude ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study), les sujets du groupe d'intervention avaient reçu 50 mg d'alpha-tocophérol et 20 mg de bêta-carotène sous forme de compléments, les sujets de cette étude étaient tous des hommes fumeurs à l'inclusion [89].

Dans l'étude CARET (beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial), les sujets du groupe d'intervention avaient reçu 25 000 UI de rétinol et 30 mg de bêta-carotène sous forme de compléments, cependant elle a été arrêtée prématurément 21 mois plus tôt que prévu du fait de l'augmentation du risque de cancer du poumon dans le groupe supplémenté, à noter que les sujets de cette étude étaient des hommes et des femmes qui avaient été tous exposés à l'amiante et/ou au tabac.

Des études ont alors conclu à une éventuelle interaction entre bêta-carotène et tabac.

En **2007**, le rapport WCRF/AICR a montré que la relation entre consommation de compléments alimentaires contenant du β -carotène à dose élevée et augmentation du risque de cancer du poumon chez les individus exposés à des facteurs de risque (tabac ou amiante) est jugée convaincante [13]. L'augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs associée à la supplémentation en β -carotène à dose élevée peut être expliquée par les mécanismes suivants : effet co-cancérogène du β -carotène en augmentant l'activation de procancérogènes du tabac en molécules cancérogènes à travers l'activation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, effet pro-oxydant lié à l'activation de ces enzymes, associée à la production de radicaux libres [9].

7. Contaminants alimentaires

7.1. Définition

Les contaminants alimentaires sont des substances de nature très variée qui sont présentes dans l'alimentation soit du fait d'une contamination naturelle par un organisme (mycotoxines), soit du fait d'une contamination anthropique liée à la production des composants de l'aliment (les pesticides par exemple). Leur présence peut être également secondaire à des procédés de modification de l'aliment (cuisson et fumage avec l'exemple des HAP) ou à des processus de transfert entre le contenant et le contenu (par exemple les bisphénols dans les bouteilles d'eau et les boîtes de conserve) [90].

7.2. Principaux composés cancérogènes ou suspectés d'être cancérogènes retrouvés dans l'alimentation

La nature des composés cancérogènes rencontrés dans notre alimentation est très variable. Il peut s'agir d'ions ou de molécules simples (contaminants inorganiques) comme de structures plus complexes susceptibles d'être métabolisées [90]. Les métabolites de ces composés peuvent dans certains cas être responsables d'une toxicité plus importante et le métabolisme des xénobiotiques qui peut être très différent d'un individu à l'autre en fonction de la substance, confère un degré de complexité supplémentaire à prendre en considération

dans les effets toxiques potentiels des contaminants [90]. Le centre international de recherche sur le cancer (ou CIRC) publie et met à jour régulièrement des monographies sur les risques cancérigènes de substances chimiques parmi lesquelles des contaminants alimentaires, la classification est basée sur des catégories (vues précédemment) : (1) : cancérigène pour l'Homme ; (2A) : cancérigène probable ; (2B) cancérigène possible pour l'Homme;(3) inclassable et (4) probablement non cancérigène [90].

Parmi ces éléments, nous pouvons citer (avec les catégories de classification du CIRC entre parenthèses):

7.2.1. Contaminants inorganiques

Les poissons et crustacés peuvent être une source importante de cadmium (1), plomb (2A ou 2B), arsenic (1), chrome hexavalent (1) ou encore de vanadium dont les concentrations font l'objet d'un contrôle strict par les autorités responsables. Il existe des contaminants inorganiques ayant la capacité de former des molécules encore plus complexes (par exemple le méthylmercure (2B) et certains composés à base de nickel (1)) [90].

7.2.2. Dioxines et furanes

Ces polluants organiques, dont certains sont reconnus comme étant cancérigènes pour l'homme tels que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine et la 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofurane, sont produits par différentes sources industrielles et sont transportés par l'atmosphère, contaminant ainsi facilement les sols. Leur lipophilie et résistance aux métabolismes des xénobiotiques leur confère une persistance considérable dans plusieurs denrées potentiellement riches en lipides (viandes, poissons, œufs, lait, fromages) [91, 92].

7.2.3. Polychlorobiphényles

Les polychlorobiphényles (PCBs) sont des molécules présentes dans les mêmes aliments que les dioxines ou les furanes du fait de leur caractère persistant [93]. Bien qu'interdits en France depuis **1987**, ces contaminants historiquement synthétisés par l'Homme comme isolants électriques dans de très nombreux produits (micro-ondes, peintures,

condensateurs. . .) sont des cancérogènes probables (voire certains pour le PCB126) dont les émissions ont beaucoup diminué au cours des 20 dernières années [90]. Les contaminations dans certains pays sont encore considérées comme importantes [94].

7.2.4. Mycotoxines (aflatoxines , aflatoxineB1 mutagène, fumosines)

Ces molécules produites par certains champignons peuvent contaminer un aliment à chaque étape de production (récolte, manipulation, stockage, distribution...). Différents produits alimentaires destinés à l'homme peuvent en contenir en quantité variable tels que les graines d'arachides, le maïs, le blé, les céréales, les fruits secs comme les amandes, les noix et les pistaches, ou encore les figues, les dattes, les grains de cacao et le café...

Elles peuvent provoquer de nombreuses pathologies parmi lesquelles le cancer (le cas le plus médiatique étant celui de l'aflatoxine B1 (1) et le cancer du foie) mais aussi des désordres développementaux chez l'enfant exposé, des maladies du système immunitaire ou rénal [95, 96].

7.2.5. Substances actives phytosanitaires (pesticides)

Traditionnellement appelées pesticides dans le langage courant, les substances actives phytosanitaires sont de nature très variée, avec des modes d'action ciblés pouvant aussi être très différents (fongicides, insecticides, nématicides ...) [90]. Utilisées massivement depuis la seconde guerre mondiale entre **1939** et **1945** (par substitution de l'armement chimique), certaines d'entre elles ont été interdites (par exemple : les pesticides organochlorés dont le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) (2B)) ainsi des alternatives moins toxiques ont été produites par l'industrie du secteur [90]. Leur grande utilisation fait que les populations sont très largement exposées à ces produits [96].

L'étude des effets des pesticides sur la santé a ainsi révélé que pour les utilisateurs de ces produits (professionnels, applicateurs, agriculteurs) existait une présomption forte d'association avec l'apparition de lymphomes non-hodgkiniens, myélomes multiples et cancer de la prostate [90].

En effet les propriétés mutagènes et cancérigènes des pesticides sont dangereuses selon certains auteurs. Pour l'Académie des sciences américaines, un million d'américains développeront au cours des 60 prochaines années, un cancer induit par les pesticides contenus dans leur nourriture, la majorité des cancers toxiques dus aux pesticides seraient liés à une douzaine de molécules : captafol, captane, folpel, linuron, zinèbe, manèbe, mancozèbe, perméthrine, métirane, bénomyl, chlordiméform, chlorothalonyl [97].

L'étude des effets cancérogènes des pesticides a fait ainsi l'objet d'une abondante littérature scientifique et de nombreux rapports, tous ont conclu à leur effet génotoxique [97].

Ainsi, aux États-Unis on observe globalement un déficit du nombre de cancers d'environ 10% chez les agriculteurs et leurs conjoints comparés à la population générale, cette sous-incidence concerne des cancers liés au tabac (poumons, œsophage, vessie), mais également les cancers du foie, du côlon et des reins [97]. On observe une sur-incidence des cancers cutanés et des lèvres (exposition au soleil), de l'estomac, du cerveau, de la prostate, des lymphomes, des myélomes multiples et de certaines leucémies pour lesquelles le rôle des pesticides est fortement suspecté [97].

Le risque de cancer du sein est également accru par l'exposition à la triazine, en effet de nombreux pesticides « miment » l'action des œstrogènes et sensibilisent le tissu mammaire aux œstrogènes naturels entraînant une augmentation considérable du risque ce cancer mammaire. Certains végétaux comme le trèfle et le soja présentent le même risque (phyto-œstrogènes) et peuvent présenter une action synergique délétère [97]. Il a été démontré qu'un mélange de dix composés organochlorés, chacun à une concentration dix fois inférieure à la dose induisant une prolifération cellulaire, multiplie cette dernière par un facteur 10 [97]. Les pesticides s'accumulant dans l'organisme et étant relargués progressivement par le tissu graisseux, peuvent exercer leurs effets nocifs longtemps après l'exposition, par exemple au cours de la grossesse ou en période d'allaitement [97].

7.2.6. Substances néoformées

Ce terme rassemble un grand nombre de molécules plus ou moins toxiques qui apparaissent au cours de la manipulation d'un ou de plusieurs aliments, cela peut résulter de plusieurs processus, parmi les plus connus, la migration de molécules du contenant vers le contenu avec le cas des bisphénols (3), monomères utilisés pour fabriquer des résines et des matières plastiques (boîtes de conserve, bouteilles en plastique. . .)[90]. Enfin, le simple fait de la cuisson excessive (grillage, barbecue, friture répétée, cuisson au four à plus de 180 °C) ou du fumage des aliments (maïs, poissons, viande) conduit à la production d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (1) ou d'acrylamide (2A) (produits de boulangerie)[98, 99].

Certains composés suspectés d'avoir des effets cancérigènes sont contrôlés régulièrement par le CIRC et font l'objet de monographies :

- Composés perfluorés : les acides perfluorooctanesulfonique (PFOS) et perfluorooctanoïque (PFOA, 2B) sont des tensioactifs fluorés synthétiques d'une très grande stabilité, utilisés depuis **1940** pour la fabrication de fluoropolymères non adhérents (très utilisés en cuisine pour les revêtements ou pour imperméabiliser les tissus ou le mobilier) et de mousses anti incendies [90]. Ils sont indéfiniment persistants dans l'environnement du fait de leurs propriétés chimiques particulières (lipophobe et hydrophobe), ils sont aussi dotés d'une mobilité, c'est la raison pour laquelle on les retrouve facilement dans l'alimentation notamment dans certains poissons ou crustacés (pas nécessairement gras), et à de plus faibles niveaux dans la viande, les œufs, les fromages et les huiles [90].
- Retardateurs de flamme bromés (2A) : ces molécules sont utilisées pour diminuer le point de flamme et donc les risques d'inflammation de divers produits de consommation courante comme les textiles, plastiques ou matériaux électroniques [90]. Leurs propriétés de polluants organiques persistants (différentes des dioxines ou PCBs car affectant plutôt le système thyroïdien) expliquent leur présence dans différentes sources alimentaires plutôt grasses (viande, poissons, produits dérivés du lait) [90].

7.2.7. Arsenic dans l'eau potable

La consommation d'eau riche en arsenic sur une période prolongée induit une intoxication par l'arsenic que l'on appelle également arsénicisme. De nombreuses sources d'eau contiennent une certaine quantité d'arsenic et il est connu que dans certaines zones du globe, des concentrations excessives sont naturellement présentes. En effet, la contamination par l'arsenic naturel est une cause de préoccupation dans de plusieurs pays du monde, c'est le cas en Argentine, au Bangladesh, au Chili, en Chine, en Inde, au Mexique, en Thaïlande et aux Etats-Unis d'Amérique [100]. La consommation d'eau riche en arsenic sur une longue période entraîne des effets néfastes sur la santé, y compris les conséquences néoplasiques à savoir le cancer de la peau, de la vessie, des reins et des poumons.

En règle générale, les sels d'arsenic naturel sont présents dans toutes les eaux à des concentrations minimales, la plupart des eaux dans le monde ont des concentrations d'arsenic naturel de moins de 0,01 mg/litre [100].

Les effets sur la santé se manifestent en général tardivement et la mesure de prévention la plus efficace est la fourniture d'une eau de boisson à faible concentration en arsenic[100].

8. Beurre fermenté (smen), viande confite (khlii) et épices tunisiennes

Le khlii (viande séchée, salée, épicée, cuite et conservée dans un mélange d'huile et de graisses bovines fondues) contiendrait des nitrosodiméthylamines de même qu'il en a été trouvé dans le poisson séché ainsi que dans le mouton séché, salé et épicé par les Tunisiens [80]. En effet les amines telles que la pipéridine et la pyrrolidine présentes dans le poivre noir et le paprika réagissent avec le nitrite de sodium pour former des nitrosamines connues comme inductrices de tumeurs dans la muqueuse nasale des rats et des souris [80].

Quant au smen provenant de la fermentation butyrique du beurre, il contiendrait de l'acide butyrique connu comme étant un puissant réactivateur in vitro du virus d'Epstein Barr [80].

La distribution géographique du cancer du rhinopharynx ou cavum est très contrastée.

Son incidence au Maroc, comme dans les autres pays du Maghreb, est élevée [80].

L'analyse dans la ville de Marrakech d'un questionnaire détaillé soumis à 32 malades atteints du cancer du cavum et à 48 témoins a montré une relation statistiquement significative entre ce cancer et certains facteurs liés à l'alimentation: consommation de beurre fermenté (smen), de viande confite (khlii) et d'alcool[80].

9. Maté et autres boissons chaudes

Le Volume 116 des Monographies du CIRC a évalué l'impact de la consommation de café, de maté et de boissons très chaudes. Après examen approfondi de plus de 1 000 études menées chez l'homme et l'animal de laboratoire, le Groupe de travail a estimé qu'il disposait d'indications insuffisantes en faveur d'une cancérogénicité de la consommation de café, précédemment classée comme « possiblement cancérogène» pour l'homme par le CIRC en **1991** [101]. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la consommation de café n'a aucun effet cancérogène vis-à-vis du pancréas, du sein et de la prostate, et une réduction de l'incidence des cancers du foie et de l'endomètre a été observée, mais pour plus de 20 autres cancers, les données ne permettaient pas de conclure[101].

Le Groupe de travail a conclu que la consommation de boissons très chaudes provoque probablement le cancer de l'œsophage chez l'homme, entre autres, des études menées dans des régions comme la Chine, la République islamique d'Iran, la Turquie et l'Amérique du Sud, où le thé ou le maté sont traditionnellement bus très chauds (à environ 70°C), ont mis en évidence que la survenue de cancer de l'œsophage est accrue avec la température à laquelle la boisson est consommée [101]. Des études expérimentales réalisées sur des animaux ont montré le potentiel cancérogène d'une eau consommée très chaude, laissant penser que c'est plutôt la température, que les boissons elles-mêmes, qui en sont la cause. La consommation de maté à des températures qui ne sont pas très chaudes était inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, une conclusion prise sur la base de données insuffisantes chez l'homme et l'animal de laboratoire [101].

VIII. Surpoids, Obésité et cancer

1. Définition

C'est en **1997** que l'obésité a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé comme une maladie : le surpoids et l'obésité sont alors définis « comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut induire des problèmes de santé ». Si l'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 , il est utile de considérer également la notion d'obésité abdominale qui correspond à un excès de graisse intra-abdominale ou viscérale, défini par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme [53].

2. Epidémiologie du surpoids et de l'obésité au Maroc

Au Maroc, l'obésité augmente d'une manière inquiétante, entre **2000** et **2017** le taux de l'obésité au Maroc est passé de 13,2% à 20%. Actuellement, un marocain sur 5 est obèse ou en surpoids selon le Ministère de la Santé.

Près de 4 millions de marocains souffrent d'obésité morbide.

3. Surpoids et risque de cancer

Plusieurs travaux ont pu rapporter un lien entre surpoids, obésité et risque de cancer. En **2007**, le rapport de WRCR/AICR issu d'une longue analyse de la littérature, a permis d'établir les relations entre les facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancer [53]. Les études ont conduit à considérer que le surpoids est particulièrement associé à certaines localisations de cancers telles que les cancers du côlon, de l'œsophage, du pancréas, du sein post-ménopausique, de l'endomètre et du rein [102].

En **2014**, l'article publié dans le Lancet Oncology a offert pour sa part une vision globale de ce lien à travers une analyse à l'échelle mondiale [103].

L'impact du surpoids sur l'incidence des cancers apparaît encore plus important dans les pays à fort niveau de revenus. Dans le monde, 481 000 nouveaux cas de cancers chez l'adulte de plus de 30 ans (136 000 chez l'homme, 345 000 chez la femme) ont été considérés comme attribuables à un IMC élevé en **2002** soit 3,6 % des cancers en 2012 (1,9 % chez l'homme, 5,4% chez la femme), cette proportion représente 12,8 % des cancers chez les personnes à IMC élevé (11,9 % chez l'homme, 13,1 % chez la femme) [53]. Une limite reste évidemment l'impossibilité de prendre en compte d'autres facteurs pouvant intervenir (autre exposition, qualité du régime alimentaire, mode de vie)[53].

La proportion de cancers attribuables à l'obésité varie selon le sexe pour certains cancers (Tableaux III et IV), par exemple pour l'adénocarcinome du côlon une plus grande partie est attribuable à l'obésité chez l'homme comparé à la femme, l'excès d'insuline circulante dans le contexte d'insulinorésistance est très souvent impliqué [53]. Une relation entre le cancer du côlon et le peptide-C a été observée ; les mécanismes impliqués concernent un excès d'hormone de croissance(IGF-1) libre circulant[104].

Chez les hommes, les cancers du côlon et du rein représentent deux tiers des nouveaux cas de cancers attribuables à un surpoids, soit 90 000 nouveaux cas[53].

Pour le cancer de l'œsophage, et plus spécifiquement l'adénocarcinome œsophagien, le reflux gastro-œsophagien, extrêmement fréquent chez l'obèse, serait un facteur favorisant de ce cancer [104].

Quant aux femmes ménopausées, les cancers du sein et du corps de l'utérus représentent deux tiers des nouveaux cas de cancers attribuables à un IMC élevé, soit 221 000 nouveaux cas, on note ainsi que la proportion de cancers attribuables au surpoids est plus élevée chez les femmes que chez les hommes[53]. En effet, les femmes obèses, après la ménopause, conservent des taux d'œstrogènes circulants relativement élevés, par conversion de l'œstrone en œstradiol au niveau du tissu adipeux et cette hyperœstrogénie expliquerait le nombre élevé de cancer du sein observé chez elles [104].

En complément, les données recueillies aux États-Unis soulignent l'implication de l'obésité dans les cancers du foie, du pancréas, les lymphomes non Hodgkiniens et le myélome [105].

Des données plus récentes, confirment celles qui sont déjà anciennes, en ajoutant un lien probable avec les cancers de la vésicule biliaire, et en soulignant le rôle de l'obésité abdominale (graisse viscérale) pour les cancers du pancréas, de l'endomètre et du sein après la ménopause [106].

Plus récemment encore, l'obésité a été mise en cause dans l'agressivité des cancers de la prostate chez l'homme [107].

Les tableaux II et III présentent les différents mécanismes impliqués, ainsi que le risque relatif (RR) des différents cancers, en relation avec une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m², résumés à partir des résultats d'une méta-analyse récente [106].

Tableau III : Risque relatif de cancer par augmentation de l'IMC de 5 kg/m², et mécanismes en cause les plus probables chez les hommes [104, 108].

Type de cancer	RR	Mécanisme en cause
– Adénocarcinome œsophagien	1,52	Irritation chronique liée à un reflux œsophagien
– Thyroïde	1,33	Inconnu
– Côlon	1,24	Hyperinsulinisme
– Rénal	1,24	Hypertension artérielle ?
– Foie	1,24	Stéatose hépatique
– Mélanome malin	1,17	Inconnu
– Myélome multiple	1,11	Interleukine 6 (IL-6) – inflammation de bas grade due à l'obésité
– Rectum	1,09	Inconnu
– Vésiculaire biliaire	1,09	Calculs et irritation des voies biliaires
– Leucémie	1,08	Inconnu
– Pancréas	1,07	Hyperinsulinisme
– Lymphome non hodgkinien	1,06	IL-6 (inflammation de bas grade due à l'obésité)
– Prostate	1,03	Inconnu
– Poumon	0,76	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer du poumon
– Épidermoïde œsophagien	0,71	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer épidermoïde œsophagien

Tableau IV : Risque relatif de cancer par augmentation de l'IMC de 5 kg/m², et mécanismes en cause les plus probables chez les femmes [104, 108].

Type de cancer	RR	Mécanisme en cause
– Endomètre	1,59	Œstrogènes endogènes
– Vésicule biliaire	1,59	Calculs et irritation des voies biliaires
– Adénocarcinome œsophagien	1,51	Irritation chronique liée à un reflux gastro-œsophagien
– Rénal	1,34	Hypertension artérielle ?
– Leucémie	1,17	Inconnu
– Thyroïde	1,14	Inconnu
– Sein (après la ménopause)	1,12	Œstrogènes endogènes
– Pancréas	1,12	Hyperinsulinisme
– Myélome multiple	1,11	Voies inflammatoires – interleukine 6 (IL-6)
– Côlon	1,09	Hyperinsulinisme
– Lymphome non hodgkinien	1,07	IL-6 (inflammation de bas grade due à l'obésité)
– Foie	1,07	Stéatose hépatique
– Sein (avant la ménopause)	0,92	Cycles menstruels irréguliers, hormones
– Poumon	0,8	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer du poumon
– Épidermoïde œsophagien	0,57	Fumer entraîne une maigreur et favorise le cancer épidermoïde œsophagien

IX. Aperçu sur les risques alimentaires microbiologiques

1. Généralités

L'alimentation et l'eau de boisson peuvent être le vecteur de divers agents pathogènes et toxines dont les manifestations digestives volontiers aiguës sont parfois confondues avec une intolérance alimentaire [109].

Contrairement à ce qu'on observe avec les contaminants chimiques, la présence de microorganismes dans les aliments n'est pas perçue par les consommateurs comme un risque majeur [109]. Pourtant, de tous les problèmes de santé publique, les intoxications d'origine alimentaire font partie des maladies qui affectent le plus grand nombre d'individus et causent le plus de décès dans certaines situations à risque. Des centaines de millions de personnes à travers le monde souffrent de maladies causées par la contamination des aliments et le problème est plus aigu dans les pays en voie de développement où plusieurs maladies entériques et parasitoses sont endémiques [109]. Toutefois, comme l'indique un rapport de l'OMS le nombre d'intoxications alimentaires a augmenté au cours des dernières années dans les pays industrialisés, en dépit d'un approvisionnement adéquat en eau potable, de normes d'hygiène satisfaisantes et de l'utilisation de techniques modernes de conservation des aliments[110].

2. Principales causes

L'augmentation de l'incidence des maladies transmises par les aliments tient à sept principales causes :

- L'industrialisation agro-alimentaire et l'évolution des techniques de production des aliments.
- L'augmentation de la consommation de viande, denrée la plus sujette à la contamination par des microorganismes ; en effet l'élevage intensif augmente la transmission de maladies d'un animal à l'autre et contribue alors à la contamination de l'eau et des sols [110]. Les risques de contamination sont aussi accrus par l'utilisation de nouvelles sources d'aliments pour les troupeaux, comme les farines à base de protéines

animales ou de litières provenant des élevages de poulets[110].

-Les changements dans le mode de vie des populations : augmentation des repas pris à l'extérieur du foyer et de la consommation d'aliments prêts-à-servir peu ou pas chauffés avant d'être consommés[110].

-La mobilité plus grande des populations (émigration, voyages); des bactéries apparaissent ainsi dans des zones où elles étaient inexistantes [110].

- La globalisation des marchés qui entraîne une augmentation des importations et des exportations de denrées alimentaires [110].

- La méconnaissance ou la non-observance par les consommateurs des méthodes de conservation et de préparation des aliments, particulièrement celles issues des nouvelles technologies, comme le micro-onde ou l'emballage sous vide[110].

- Le vieillissement de la population, l'augmentation des maladies qui causent une diminution de la défense immunitaire (diabète, maladies hépatiques et rénales, VIH), l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs pour les greffes d'organes, la chimiothérapie de même que la malnutrition accroissent l'incidence et la gravité des toxi-infections [110]. Chez les personnes âgées, les infections à salmonelles sont plus susceptibles d'entraîner une septicémie voire un choc septique mettant en jeu le pronostic vital. Des études signalent que les sidéens sont aussi plus vulnérables aux infections à *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria* ainsi qu'aux parasitoses (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* et autres) [110]. Les traitements par chimiothérapie sont toxiques pour les muqueuses du tractus gastro-intestinal, ce qui favorise l'entrée dans l'organisme d'agents pathogènes présents dans les aliments, par ailleurs, suite aux traitements, les cancéreux sont souvent neutropéniques, ce qui augmente les risques de septicémie [110].

X. Toxi-infections alimentaires bactériennes

Quatre agents infectieux bactériens prédominent largement et présentent une tendance inquiétante à résister aux antibiotiques: *Salmonella*, *Campylobacters*, *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines et *Listeria monocytogenes* [111].

1. Salmonelloses

La salmonellose est une maladie ou zoonose à déclaration obligatoire provoquée par la bactérie du genre *Salmonella*.

1.1. Caractères bactériologiques

Les *salmonelles* sont des bactéries appartenant à la famille des Entérobactéries et au genre *Salmonella*. Ce dernier est divisé en deux espèces : *Salmonella enterica* et *Salmonellabongori*. L'espèce *Salmonella enterica* est elle-même divisée en six sous-espèces, la plupart des salmonelles appartenant à la sous-espèce *enterica* [112].

Les *salmonelles* sont des bacilles Gram négatif, dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Elles sont aérobies facultatives.
- Elles sont mésophiles : capables de se développer entre 5 et 47°C, optimum 35-37°C.
- Elles se développent facilement sur milieu ordinaire avec un $4,5 < \text{pH} < 9$, optimum 7 [112].

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Réservoir et habitat

Le réservoir des bactéries du genre *Salmonella* est principalement le tube digestif des vertébrés, il existe de très nombreuses espèces animales hébergeant ces agents pathogènes (volailles, bovins, porcs, poissons, reptiles...) [113]. Quant à la sous-espèce *enterica*, elle est plutôt adaptée aux animaux à sang chaud et à l'homme. Parmi les sérotypes de cette sous-espèce certains sont strictement humains (*Typhi*, *Paratyphy A*, *Paratyphy C*, *Sendai*, et certains clones de *Paratyphy B*)[113].

Dans le cadre des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) et pour la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons aux *Salmonellanon typhi*.

1.2.2. Mode de transmission

La contamination de l'Homme par des *Salmonellanon typhi* s'effectue majoritairement lors de la consommation d'aliments contaminés crus ou insuffisamment cuits : œufs et préparations à base d'œufs, volailles, charcuteries, fromages au lait cru...[113]. Les *Salmonellanon typhi* sont en général présentes chez les animaux d'élevage, et une ou plusieurs défaillances lors des différentes étapes de la préparation industrielle ou artisanale des aliments (survie des bactéries lors d'un traitement thermique ou ionisant déficient, défaut de détection de la contamination lors des autocontrôles ou des contrôles microbiologiques externes, contaminations croisées lors de la préparation des repas...) expliquent la présence et la survie des *Salmonella* tout au long de la chaîne alimentaire [113].

Les TIAC à *Salmonella* sont essentiellement causées par des aliments contaminés d'origine animale. Plus de 2500 sérovars ou sérotypes ont été identifiés à ce jour et la prévalence de chacun est en constante évolution (Figure 12) [112].

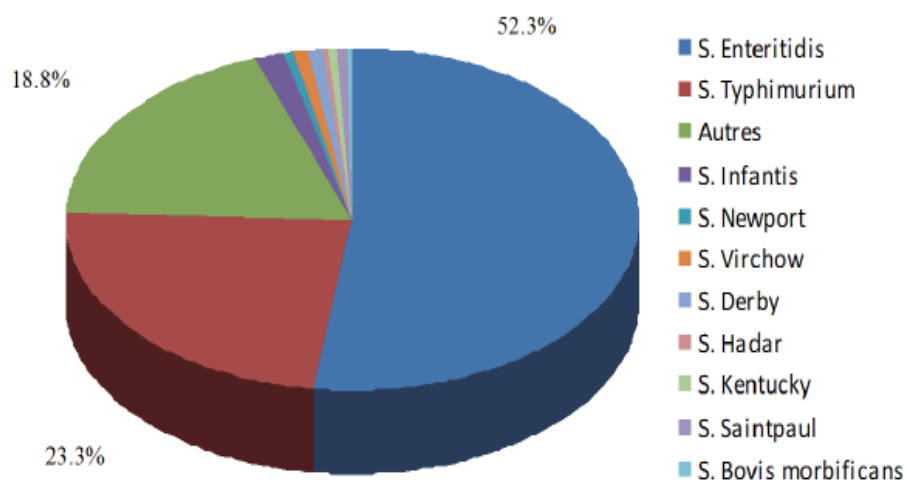


Figure 12 : Dix sérovars de *Salmonella* les plus fréquents chez l'Homme en 2009 [112].

1.3. Contamination alimentaire

1.3.1. Œufs et ovo-produits

Salmonella enterica reste la première cause d'infections d'origine alimentaire, malgré la présence de certains sérotypes qui ont émergé au cours des dernières décennies.

S. enteritidis, qui peut contaminer le contenu des œufs au cours de leur formation dans l'oviducte et plus souvent la surface de la coquille lors de la ponte, a diffusé dans le monde entier au cours des années **1980** comme conséquence de l'intensification de l'élevage industriel et du commerce international des volailles [111]. Puis, c'est le sérotype *typhimurium* (clone DT 104) qui a émergé au cours des années **1990** et s'est répandu dans de nombreux pays d'Europe et d'Amérique du Nord grâce au commerce du bétail [111]. Si les fromages au lait cru représentent aussi une source d'infections à l'étranger comme en France, les produits frais sont de plus en plus souvent à l'origine de salmonelloses [111].

Ainsi, l'utilisation en cuisine d'œufs crus (mayonnaise, salades, mousses) ou à peine cuits (omelettes, pâtisserie) est déconseillé aux personnes les plus susceptibles de contracter des toxi-infections[110] .

1.3.2. Viande de poulet

La viande de poulet est souvent contaminée par *Salmonella*, notamment à travers le portage digestif [112]. Les carcasses sont contaminées par le tractus intestinal des animaux ou par des matières fécales. La contamination croisée est un enjeu important dans cette filière, les étapes critiques étant l'échaudage et la plumaison, l'éviscération, le refroidissement, elle peut s'effectuer notamment par le biais du personnel (mains) voire des équipements[112].

1.3.3. Viande porcine

Salmonella est responsable de 16% des cas de TIAC vérifiées dues à la viande de porc en **2009** en Europe [112]. Le portage digestif en est souvent la cause, en effet des résidus provenant des intestins ou de matières fécales présentes sur les pattes ou les poils des animaux peuvent se retrouver à la surface de la viande lors de l'abattage [112]. Une grande majorité des carcasses de porc se retrouvent contaminées lors de l'échaudage à l'abattoir et lorsque les

poils sont retirés, cela constitue un point critique du processus d'abattage des animaux. La bactérie se transmet alors très aisément de carcasse en carcasse, sur les surfaces de travail, les ustensiles et les mains du personnel[112].

1.3.4. Viande bovine

Les données de l'année **2009** en France indiquent que les TIAC dues à *Salmonella* provenaient de la viande bovine à hauteur de 6%, un pourcentage moindre a été transmis par l'Europe[112]. Nous ne disposons cependant pas de données récentes concernant le Maroc.

1.4. Emergence de salmonelles résistantes aux antibiotiques

D'après le rapport d'activité annuel **2009** du Centre National de Référence des *Salmonella*, un échantillon de souches représentatives, comprenant les principaux sérotypes de *Salmonella*, a été analysé afin de déterminer leur résistance aux principaux antibiotiques [112].

Les principaux résultats ont été les suivants :

- Un total de dix souches de *Salmonella typhimurium* a présenté une résistance aux céphalosporines de 3ème génération C3G [112].
- Le sérotype *S. enteritidis* est toujours sensible aux antibiotiques, mais il est à noter que sa résistance à l'acide nalidixique augmente fortement depuis les années 90 [112].
- Le sérotype *hadar* est toujours multi-résistant aux antibiotiques, malgré une nette diminution de sa résistance depuis **1997** [112]. En **2009**, une épidémie secondaire au sérotype *hadar* est survenue, avec de forts soupçons portés sur la volaille comme vecteur de transmission [112].
- En **2007**, une souche hautement résistante aux fluoroquinolones a été détectée dans la volaille en Ethiopie, elle appartenait au sérovar *Salmonella kentucky*, qui provoque aujourd'hui l'inquiétude des autorités sanitaires pour son caractère multirésistant [112].

2. Campylobactérioses

La campylobactériose est l'infection bactérienne d'origine alimentaire la plus répandue dans le monde, cependant, on connaît peu de choses des caractéristiques du genre *Campylobacter* et de sa survie, apparemment fragile, dans la chaîne alimentaire [114]. Très répandus dans le monde animal, ils peuvent contaminer une grande variété d'aliments, il s'agit principalement de *C. jejuni*, fréquemment isolé chez les poulets, mais aussi de *C. coli* présent surtout dans la viande de porc [111]. Le commerce international des volailles est considéré comme la principale source de diffusion de la campylobactériose [111].

2.1. Caractères bactériologiques

2.1.1. Morphologie

Les *Campylobacters* sont des bacilles à Gram négatif, non sporulés, de forme spiralée incurvée ou en S, pouvant évoluer en une forme coccoïde considérée comme une forme de dégénérescence [114]. Quatre espèces se caractérisent par des particularités :

- *C. gracilis*: espèce immobile et dépourvue de flagelles [114];
- *C. hominis*: constituée de bacilles droits et immobiles (dépourvus de flagelles) [114];
- *C. showae* et *C. pylori* (connues actuellement sous le nom de *Helicobacter pylori*) qui disposent de multiples flagelles [114].

2.1.2. Caractères biochimiques et cultureux

Les principaux caractères biochimiques des *Campylobacters* thermotolérants sont :

- Le caractère oxydase positive systématique [114];
- Le caractère uréase négative [114];
- Le caractère catalase positive pour *C. coli*, *C. jejuni* et *C. lari* [114];
- L'absence de production d'indole [114];
- L'absence d'enzymes extracellulaires (protéases, lipases) [114];
- L'absence de métabolisme fermentaire des sucres [114];

- Une production de sulfure d'hydrogène variable[114];
- Une réaction d'hydrolyse de l'hippurate variable (présente chez *C. jejuni*) [114] .

2.2. Épidémiologie

Campylobacter a devancé *Salmonella* en tant que germe de toxi-infections alimentaires ; en 2010, l'OMS a estimé le nombre mondial d'infections aux environs de 96 millions pour *Campylobacter* spp et 4 millions pour *Salmonella non typhi*, en effet *C. jejuni*, et dans une moindre mesure *C. coli*, sont responsables de plus de 90% de ces infections[114].

2.2.1. Réservoir et habitat

Ces bactéries sont commensales de l'intestin de nombreux animaux domestiques et sauvages à sang chaud, et dont les déjections peuvent contaminer les eaux stagnantes et les sols environnants, elles ne peuvent pas se multiplier dans le milieu extérieur, mais peuvent y persister et contaminer ainsi l'environnement [114].

2.2.2. Mode de transmission

Les *Campylobacters* sont des micro-organismes ubiquitaires retrouvés dans trois principaux réservoirs: humain, animal et hydro-tellurique [114]. De ce fait, il existe différents modes de contamination humaine. Il s'agit le plus souvent de viande de poulet crue ou insuffisamment cuite, mais aussi de viande de bœuf, de porc, de produits laitiers non pasteurisés, d'eaux contaminées, d'aliments crus ou peu cuits, souillés par contamination lors de manipulations avant leur consommation [114]. La contamination par contact est moins fréquente, quant à la transmission interhumaine, elle est rare dans les pays industrialisés, mais beaucoup plus fréquente dans les pays en voie de développement, où le taux de portage asymptomatique est élevé [114].

2.3. Aliments impliqués

Plusieurs catégories d'aliments (y compris l'eau) peuvent être contaminées, même si les viandes et les produits carnés sont à considérer en premier [114]. Au cours de la transformation, du transport et de la distribution des aliments, le nombre de *Campylobacters*

thermotolérants viables a tendance à diminuer [114]. Ces derniers ne présentent pas de caractères particuliers de résistance au sel ou aux acides et survivent bien aux températures de réfrigération (0 à 10 °C), mais sont très sensibles à la chaleur ; les traitements thermiques supérieurs à 65°C permettent leur destruction quel que soit le support (liquide ou solide), tandis que la congélation arrête la croissance de ces bactéries, et détruit vraisemblablement une faible partie de la population bactérienne, surtout en milieu liquide [114].

Les espèces du genre *Campylobacter* ont été isolées à partir de différents aliments d'origine animale et végétale (crudités), cependant la viande de poulet constitue l'aliment à risque le plus important [114]. L'eau a été également rapportée comme aliment pouvant facilement véhiculer les *Campylobacters* chez des personnes qui utilisent des eaux contaminées (lacs, ruisseaux)[114].

2.3.1. Volailles

Des taux de contamination des carcasses de poulet de chair variables d'un pays à l'autre ont été rapportés: 62% au Maroc , 81,3% en Italie , 70,7% aux USA , 56% au Sénégal , 71,3% en Brésil [114].

2.3.2. Lait et produits dérivés

Étant un microorganisme commensal du bétail, la contamination de l'homme se fait par la consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés, par conséquent, l'état de propreté de l'animal, en particulier celui des mamelles, du milieu environnant, du trayeur, du matériel de récolte du lait, et enfin du matériel de conservation et de transport détermine le niveau de contamination par les germes pathogènes [114]. Les *campylobacters* thermophiles survivent dans le lait pendant 24 heures à température ambiante, et 3 semaines à une température de réfrigération (4°C), mais le processus de pasteurisation les détruit [114].

2.3.3. Viandes rouges et produits transformés

De nombreuses espèces de *Campylobacter* ont été fréquemment isolées dans des produits carnés, cette diversité d'espèces tient aux contaminations multiples et croisées que peut subir le produit carné tout au long de la chaîne de production [114].Ainsi, chez le porc

(source importante d'infection après le poulet), le portage intestinal est un portage quasiexclusif à *C. coli*, alors que sur les produits carnés d'origine porcine, d'autres espèces telles que *C. jejuni* et *C. lari* sont également rencontrées [114]. Les carcasses d'autres animaux de boucherie (bovins, ovins et caprins) peuvent également être contaminées par le contenu intestinal lors des opérations d'abattage et de préparation des viandes, le degré de contamination de la viande de ces espèces animales reste relativement faible par rapport à celui de la viande de poulet ou de porc[114].

2.3.4. Eau

La plupart des épidémies de campylobactériose d'origine hydrique recensées dans la littérature seraient causées par une défectuosité lors du traitement de l'eau ou la contamination de celle-ci par des matières fécales; Il en est de même pour la contamination de l'eau de boisson dans les fermes avicoles[114].

2.3.5. Autres aliments

Selon les résultats d'une étude sur la qualité microbiologique de l'oeuf entier liquide, la contamination des ovoproduits par *Campylobacter spp.* semble très faible [114].

Les légumes et les fruits peuvent constituer pour l'Homme une source d'infection à *Campylobacter*, ces végétaux sont contaminés à partir d'autres aliments d'origine animale ou par l'eau non potable [114]. La sensibilité des espèces de *Campylobacter* vis-à-vis du pH et d'une activité d'eau faible suggèrent que ces bactéries ne seraient pas viables dans les salades[114].

3. Infection à *Escherichia coli* entéro-hémorragique

C'est en **1982** que les souches entéro-hémorragiques d'*Escherichia coli* ont émergé avec le sérotype O157:H7 [114]. Commensales de la flore digestive des bovins, ces bactéries peuvent contaminer l'homme à la suite d'ingestion d'aliments d'origine animale ou végétale. Les TIAC sont souvent secondaires à la consommation d'hamburgers insuffisamment cuits, de viande de poulet et de produits à base de lait cru de vache [111].

Escherichia coli entérohémorragiques (EHEC), encore appelés *E. coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) ou *E. coli* producteurs de vérotoxines (VTEC), sont des agents pathogènes associés à des manifestations digestives de gravité variable allant de la diarrhée aqueuse bénigne à la colite hémorragique, pouvant même évoluer vers un syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant ou une micro-angiopathie thrombotique (MAT) chez l'adulte [115]. Le SHU est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez les enfants, avec une létalité allant de 3 à 5 % et plus d'un tiers des malades conservent des séquelles rénales à long terme[115].

3.1. Caractères bactériologiques

Bacille à coloration de Gram négative, aéro-anaérobie facultatif, oxydase négative, mesurant de 2 à 4 µm de long et d'un diamètre d'environ 0,6 µm, *E. coli* est une bactérie normalement présente parmi le microbiote intestinal de l'Homme et la flore digestive des animaux à sang chaud[116].

Certaines souches d'*E. coli* sont pathogènes suite à l'acquisition de facteurs de virulence ; sur la base de la symptomatologie observée chez les malades, les souches d'*E. coli* pathogènes sont regroupées en pathovars (ou pathotypes) parmi lesquels les EHEC[116].

3.2. Pathogénie des EHEC

Les EHEC se caractérisent par la synthèse et la libération de toxines, les shigatoxines (encore appelées vérotoxines) [117]. Chez le sujet contaminé, ces toxines traversent l'épithélium intestinal avant de rejoindre la circulation sanguine et d'atteindre des récepteurs spécifiques, les récepteurs glycolipidiques globotriosyl céramide 3 (Gb3) qui se trouvent à la surface des cellules endothéliales [117]. Elles induisent la mort des cellules cibles par arrêt des synthèses protéiques et induisent des lésions de l'endothélium vasculaire, principalement intestinal, rénal et cérébral, ce qui explique les symptômes et les complications rénales ou neurologiques[117].

3.3. Epidémiologie

3.3.1. Réservoir

Les ruminants domestiques, et plus précisément les bovins, sont les principaux réservoirs de STEC dans leur tube digestif, ce sont des porteurs sains et ils participent à la dissémination de la bactérie dans l'environnement par les bactéries présentes dans leurs fèces [116]. On note aussi que d'autres animaux d'élevage ou des animaux sauvages, dont certains gibiers, peuvent être porteurs sains de STEC [116].

3.3.2. Mode de transmission

La principale voie de transmission est indirecte par consommation d'aliments d'origine animale ou végétale et d'eau de boisson contaminés par un environnement souillé, le plus souvent par les matières fécales d'animaux infectés [116]. La transmission peut également se faire de personne à personne ou par le contact avec des animaux porteurs et excréteurs de ces bactéries (notamment les bovins)(Figure 13) [116].

Dans notre chapitre nous nous intéresserons à la contamination d'origine alimentaire.

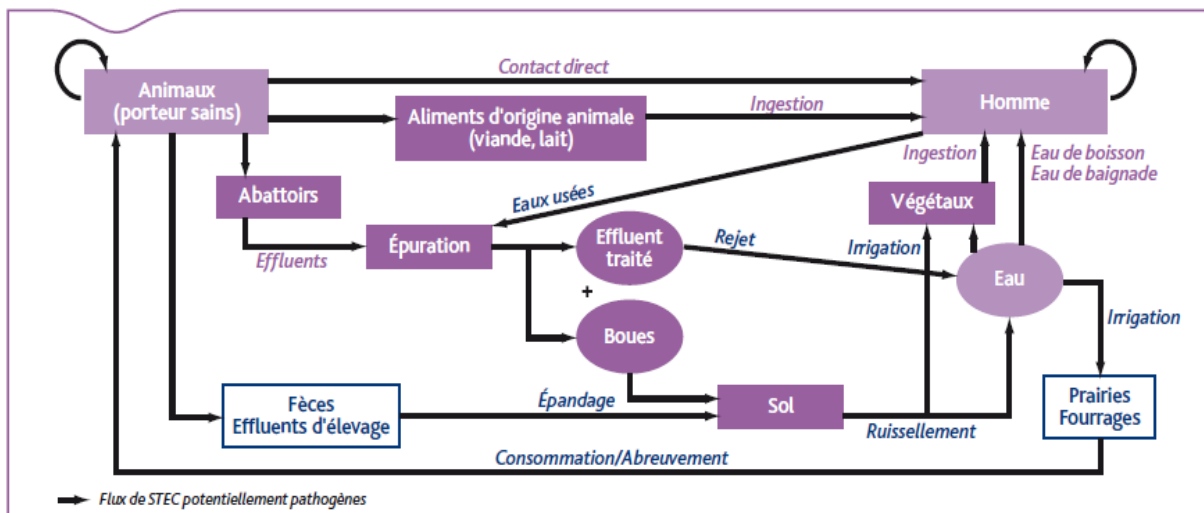


Figure 13 : Flux de STEC et voies de contamination de l'Homme par des EHEC[116].

3.4. Aliments contaminants

Lors des précédentes flambées épidémiques d'EHEC, certains aliments ont été incriminés, parmi lesquels on peut citer :

- Des produits traités à base de viande provenant de bovins dans des hamburgers mal cuits, des kebabs et du salami.
- Du lait cru de vache et certains fromages.
- Des légumes crus, comme par exemple des choux, de la laitue, des épinards ainsi que des germes de radis et de luzerne.
- Des fruits, dont des melons et du jus de pomme.

4. Listériose

Au cours des dix dernières années, l'incidence annuelle de *Listeria monocytogenes* a diminué, reflétant sans doute les mesures de maîtrise et de contrôle mises en place dans l'industrie agro-alimentaire et renforcées depuis 1998 [111].

La contamination possible des aliments par des bactéries pathogènes comme *Listeria*, et surtout leur prolifération durant la conservation, soulève des craintes légitimes [110]. Un problème particulier est celui de la contamination accidentelle du fromage par *Listeria monocytogenes*, quoique l'incidence de cette intoxication est rare, elle est caractérisée en revanche par une forte mortalité [110]. *Listeria monocytogenes* est particulièrement nocive pour les personnes immunodéficientes et chez les femmes enceintes et leur nouveau-né [110]. Elle peut être associée à différents tableaux cliniques : gastro-entérite aiguë souvent en contexte de TIAC, septicémie, infection maternofoetale et infection du système nerveux central (méningite ou méningoencéphalite) [118].

4.1. Caractères bactériologiques

Le genre *Listeria* comporte 6 espèces dont l'espèce *monocytogenes*, pathogène pour l'Homme et les animaux et l'espèce *ivanovii*, pathogène surtout pour les animaux et rarement pour l'Homme [118]. *Listeria* est un petit bacille (0,5 - 2 µm x 0,5 µm), Gram positif, isolé ou en chaînettes, mobile à 22 °C et non sporulé, aéro-anaérobie facultatif, catalase positive sauf

de rares souches et oxydase négative [118]. Toutefois, dans les prélèvements cliniques, *L.monocytogenes* peut prendre un aspect coccobacillaire et fixer de façon imparfaite la coloration de Gram[118].

Parmi les caractéristiques des souches de *L. monocytogenes* :

-Elles sont β -hémolytiques, D-xylose négatives et L-rhamnose positives.

-Elles produisent des lécithinases.

L'espèce *monocytogenes* est divisée en 13 sérovars, cette classification est basée sur les antigènes somatiques O et flagellaires H. Depuis 2005, ces sérovars ont été remplacés pour la méthode de référence française par 5 géosérogroupe déterminés par polymérase chain reaction (PCR) : IIa (sérovars 1/2a et 3a), IIb (sérovars 1/2b et 3b), IIc (sérovars 1/2c et 3c), IVb (sérovars 4b, 4d et 4e) et L (autres sérovars) [118].

4.2. Epidémiologie

4.2.1. Réservoir

La bactérie a une distribution ubiquitaire, largement répandue dans l'environnement car résistante dans le milieu extérieur, elle a un vaste réservoir: sol, matières végétales en décomposition, tube digestif de porteurs animaux (bovins, ovins, porcins, caprins et poulets) ou humains asymptomatiques [118].

Listeria peut contaminer de nombreux produits alimentaires crus ou insuffisamment cuits comme le lait et les produits laitiers non pasteurisés, la viande, le poisson et les légumes, elle peut contaminer notamment des aliments comme les produits de charcuterie lors des étapes de préparation situées après la cuisson[118].

4.2.2. Mode de transmission

La transmission se fait essentiellement par voie digestive, même si de très rares cas de transmission par voie cutanée, notamment chez les vétérinaires, ont été rapportés après la mise bas d'un animal infecté ou lors d'avortements liés à une listériose animale [118].

La femme enceinte peut également transmettre l'infection à son fœtus *in utero* par passage transplacentaire des bactéries ou durant l'accouchement lors du passage des voies génitales contaminées.

4.3. Aliments contaminants

La bactérie contamine souvent les matières premières animales et végétales. Elle peut persister durant de longues périodes aux différentes étapes de la chaîne de production industrielle y compris sur des surfaces inertes sur lesquelles elle forme des biofilms [119]. La bactérie est ainsi difficilement maîtrisable par les procédés classiques de nettoyage et de décontamination ainsi que par l'utilisation de basses températures [120]. En effet, son aptitude particulière à proliférer aux températures usuelles de réfrigération explique pourquoi *L. monocytogenes* est surnommée la « bactérie des réfrigérateurs » [120].

Toutes les grandes catégories d'aliments (lait et produits laitiers, viande crue et produits carnés, produits végétaux ou de la mer) peuvent être contaminées, cependant la fréquence de contamination par *L. monocytogenes* ainsi que le niveau de contamination varient en fonction des aliments, on note également que certains favorisent plus la croissance de la bactérie que d'autres [120]. Si les aliments crus ou transformés consommés en l'état sont considérés comme les plus à risque, les aliments cuits peuvent également rester contaminés suite à un traitement thermique insuffisant ou subir une contamination croisée post-traitement, particulièrement quand il s'agit d'aliments conservés au réfrigérateur pendant de longues périodes [120].

Les principaux aliments impliqués lors des anciennes épidémies de listériose (digestive ou invasive) :

- Salade de chou (**1981**)[118].
- Fromage au lait cru, fromages à pâte molle, lait cru (**1983-1987, 2000-2003**)[118].
- Pâté, rillettes, langue de porc en gelée, charcuterie artisanale (**1992-1993, 1999, 2000**)[118].
- Viande de dinde en salaison prête à consommer (**2000-2002**)[118].
- Saucisses de Francfort non recuites, hot-dog (**1998-1999**)[118].

XI. Contamination virale

Les virus alimentaires sont des virus entériques à transmission orofécale directe ou indirecte (« péril fécal »), ils ont la capacité d’atteindre la muqueuse intestinale et de se multiplier dans les entérocytes [121].

Les virus ont la capacité de survivre plusieurs semaines dans l'eau contaminée par des égouts, les aliments consommés sans cuisson préalable sont aussi souvent incriminés notamment les coquillages (huîtres, moules, praires, coques, palourdes) qui sont un agent de transmission grâce à leur grand pouvoir de filtration [110]. Les maladies virales peuvent aussi être transmises par des porteurs dont les mains sont sales au cours de la manipulation des aliments [110]. Il y a une grande diversité de virus, leur classification est en fonction des pathologies qu'ils induisent chez l'homme: hépatites aiguës, gastro-entérites ou autres maladies (Tableau V) [121]. Les principaux virus pathogènes transmis par les aliments sont les Norovirus et le virus de l'hépatite A (VHA), ils sont le plus souvent incriminés dans les épidémies alimentaires. Ces virus, non enveloppés, ont en commun la capacité de résister de façon durable dans l'environnement et dans les aliments [111].

Tableau V : Classification des principaux virus transmis par les aliments [121].

Famille	Genre	Espèce
<ul style="list-style-type: none"> • Virus de Gastro-entérites Caliciviridae Astroviridae Reoviridae Coronaviridae Adenoviridae Parvoviridae 	<ul style="list-style-type: none"> Norovirus Sapovirus Astrovirus Rotavirus Reovirus Coronavirus Torovirus Mastadenovirus Parvovirus 	<ul style="list-style-type: none"> norovirus virus Sapporo astrovirus rotavirus (groupes A & C) réovirus coronavirus torovirus adenovirus type 40 & 41 parvovirus
<ul style="list-style-type: none"> • Virus des Hépatites Picornaviridae Hepeviridae 	<ul style="list-style-type: none"> Hepatovirus VHE 	<ul style="list-style-type: none"> virus de l'hépatite A (VHA) virus de l'hépatite E (VHE)
<ul style="list-style-type: none"> • Autres maladies⁽¹⁾ Picornaviridae Adenoviridae 	<ul style="list-style-type: none"> Enterovirus Mastadenovirus 	<ul style="list-style-type: none"> poliovirus, coxsackievirus A & B, ECHOvirus, entérovirus 68-71 adenovirus 40 & 41

(1) gastro-entérite, paralysie, méningite, fièvre poliomyélitique, infection respiratoire, éruption spontanée, encéphalite, conjonctivite [121].

1. Norovirus

D'abord dénommés « agents de Norwalk » en référence à la ville de leur première identification, ils sont aujourd'hui regroupés dans le genre *Norovirus* et classés dans la famille des *Caliciviridae* [122]. Ils sont parmi les principaux agents des gastroentérites aiguës sporadiques et épidémiques chez les différentes tranches d'âge de la population. Ces virus à ARN simple brin présentent une grande diversité, on distingue 5 génogroupes eux-mêmes divisés en génotypes [122]. A cette diversité s'ajoutent des souches recombinantes et des variants par mutation expliquant la grande évolutivité génétique de ces virus [122]. Ainsi, ces nouvelles souches seraient responsables des vagues épidémiques régulièrement constatées [122].

1.1. Propriétés

Non enveloppés et d'un diamètre de 27 nm, constitués d'un ARN simple brin positif polyadénylé d'environ 7 700 nucléotides, ce dernier comprend trois cadres ouverts de lecture (ORF1-3) codant respectivement pour les protéines non structurales, la protéine majeure de capsid (VP1) et une protéine structurale mineure basique (VP2) [122].

Ils ont une grande variabilité génétique résultant de mutations ou de recombinaisons [122].

Ce virus est résistant aux pH acides ou basiques, aux concentrations habituelles de chlore et non détruit par la chaleur, toutes ces caractéristiques favorisent sa persistance dans l'environnement [122].

1.2. Mode de transmission

Le virus se transmet selon un mode oro-fécal soit de façon directe, soit par la contamination des surfaces de l'environnement (poignées de porte, mobilier et objets divers) qui jouent un rôle de relai dans la transmission du virus lors d'une épidémie [122]. Par ailleurs, les aérosols qui se créent lors des vomissements peuvent également représenter un mode de transmission opportuniste qui accélère encore plus la propagation du virus dans les

collectivités confinées comme les maisons de retraite, les services hospitaliers, les hôtels, les bateaux de croisière et les crèches[122].

1.3. Contamination alimentaire

La consommation d'aliments ou d'eau contaminée est la principale source d'infection par les *Norovirus*, les coquillages ont souvent été incriminés, en particulier les huîtres[122]. Salades, sandwiches, fruits, légumes frais ou congelés et pâtisseries ont également été mis en cause [122]. Ces aliments sont souillés soit par l'intermédiaire du milieu hydrique contaminé (lavage de denrées, irrigation de végétaux consommés crus ou élevage de coquillages), soit lors de leur manipulation par des personnes infectées[122]. Ce mode de transmission qui fait intervenir une personne infectée, qu'elle soit symptomatique ou non, ayant manipulé un aliment serait responsable d'environ la moitié des épidémies d'origine alimentaire[122].

En Allemagne, une large épidémie alimentaire à *Norovirus* a eu lieu en 2012 dans des cantines scolaires[123]. Pas moins de 10 950 personnes contaminées, dont 38 cas d'hospitalisation, ont été enregistrés suite à la consommation de fraises congelées importées de Chine [124]. Aux États-Unis, 67,7 % des épidémies alimentaires ont été imputées aux *Norovirus* entre 2009 et 2010[125].

1.4. Population à risque

Il n'y a pas de groupe à risque particulièrement identifié[126].

2. Virus de l'hépatite A

Les États-Unis ont vécu plusieurs épidémies d'hépatite virale A dont le retentissement était considérable. Le premier exemple est celui de l'année 1997, où la consommation de fraises congelées importées du Mexique, était à l'origine d'une épidémie au niveau des établissements scolaires de 5 États [111]. En 2003 (plus de 700 cas, dont 3 décès en 3 mois) 4 États étaient victimes de l'épidémie due à une consommation d'oignons verts, également importés du Mexique [127]. D'un autre côté, en Suède, vers la fin du printemps en 2001, les cas autochtones d'hépatite A ont flambé, ce qui a conduit à mener une étude cas-témoins [111]. La consommation de salade roquette importée a clairement été associée à la maladie

(Odds ratio (OR) = 9,1). L'importation de légumes frais ou de fruits à partir d'une région où l'hépatite A est endémique vers une région indemne représente un risque permanent pour la santé publique [111].

2.1. Propriétés

Le VHA appartient au genre *Hepatovirus* et il est classé dans la famille des *Picornaviridae*, c'est un virus de petite taille (27 à 30 nm de diamètre), non enveloppé [128]. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité positive[128]. Il existe en effet 3 génotypes I, II et III, subdivisés chacun en 2 sous-types A et B [128].

Le VHA est le plus résistant des picornavirus[128]. Il est stable à un pH acide, résistant à la chaleur (56 °C, 30 minutes) et il conserve son pouvoir infectieux après plusieurs semaines dans le milieu extérieur (eau de mer, ou sur des objets)[128].

2.2. Mode de transmission

L'Homme infecté est le principal réservoir du virus qu'il excrète dans ses selles[126].

Le mode de transmission est essentiellement orofécal, il peut être direct par contact avec des sujets infectés , ou indirect par l'intermédiaire d'eau ou d'aliments contaminés (le risque de transmission par voie parentérale est minime)[128].

2.3. Rôle des aliments

Si les coquillages bivalves, les fruits et les crudités ont la réputation d'être la principale source alimentaire d'HVA, d'autres aliments ont été incriminés : desserts, glaces, sandwichs[126]. D'une manière générale, toute denrée manipulée sans précautions d'hygiène par une personne infectée et qui, ensuite, est consommée crue ou insuffisamment cuite peut être responsable d'HVA[126].

La contamination des aliments peut survenir aux différentes étapes de la chaîne alimentaire de la culture, à la préparation culinaire en passant par la récolte, le traitement, l'emballage et enfin la distribution [126]. L'eau peut être aussi une source d'infection ; en effet un dysfonctionnement du procédé de désinfection associé à une contamination accidentelle du réseau de distribution par des eaux usées pourrait être à l'origine de la

contamination des eaux potables et secondairement des aliments lavés avec ces eaux souillées puis consommés crus [126]. Le rejet des eaux usées contaminées dans l'eau de mer peut être ainsi à l'origine d'une contamination des fruits de mer, en particulier des coquillages bivalves (palourdes, huîtres, coques et moules) [126].

Enfin, certaines pratiques agraires, telles que l'irrigation de cultures avec des eaux contaminées ou l'amendement des sols avec des boues urbaines insuffisamment traitées, risquent de contaminer des légumes ou des fruits consommés crus [126].

2.4. Population à risque

Les facteurs de risque d'HVA sont essentiellement les séjours touristiques dans des zones endémiques et la promiscuité avec un sujet infecté particulièrement l'entourage familial, les collectivités d'enfants, les prisonniers, le personnel des crèches et des institutions pour handicapés [126]. L'HVA est considérée comme une maladie professionnelle pour le personnel de santé et les employés des égouts et des stations d'épuration[126].

3. Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) se distingue des autres virus des hépatites (A, B, C et Delta) par sa capacité à infecter l'Homme et plusieurs espèces animales dont le porc [129]. Longtemps considérée comme une maladie exotique importée des régions endémiques (Afrique, Asie, Amérique Centrale), le nombre élevé de cas d'hépatite virale E sans relation avec ces régions a conduit à revoir cette notion et à définir les cas sporadiques autochtones en régions non endémiques (États-Unis, Europe et Japon)[130].

3.1. Propriétés

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus non enveloppé dont le génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité positive ; ce virus appartient à la famille des *Hepeviridae*, genre *hepevirus*, neuf génotypes dont 4 majeurs ont été identifiés chez l'homme [126].

3.2. Réservoir et mode de transmission

3.2.1. Réservoir

Le réservoir de l'HVE est à la fois tellurique, animal et humain [126] :

-L'homme infecté élimine le VHE dans ses selles[126].

-Il est actuellement clairement démontré que l'hépatite E est une zoonose, en effet des enquêtes sérologiques ont été menées chez de nombreuses espèces animales, allant du chat à la mangouste; des anticorps anti-VHE, ou contre un agent très proche, ont été mis en évidence chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les lapins, les rats, les mangoustes, les chevaux, les chats, les chiens, les moutons, les chèvres et les bovins [131].

3.2.2. Transmission

La transmission indirecte prédomine, du fait que l'HVE est une maladie du péril fécal, l'eau de boisson contaminée est souvent incriminée par contre le rôle des aliments semble secondaire [126]. De même reste accessoire la transmission directe par contact interhumain (1 à 3 % des cas)[126]. Une transmission par le sang est théoriquement possible puisqu'il existe une phase de virémie, mais celle-ci est transitoire et ne dure que quelques jours [126].

3.3. Rôle des aliments

Dans les conditions habituelles, la source d'infection par le VHE est le plus souvent l'eau de boisson contaminée par des selles infectées [126]. Les contaminations d'origine alimentaire sont plus rares et peu documentées, cependant plusieurs cas d'hépatite E ont été décrits au Japon, suggérant une possible contamination à partir du réservoir animal, le premier [132] est lié à la consommation de tranches de viande crue de cerf sika [126] et le second cas a été décrit suite à la consommation de viande de sanglier [133].

La présence du VHE dans les denrées alimentaires issues du porc, comme le foie de porc, a été démontrée dans cinq études indépendantes réalisées au Japon, au Pays-Bas, en Inde, en Corée du Sud et aux États-Unis: de 1 à 11 % des foies vendus dans le commerce étaient positifs pour le VHE [130]. Une de ces études a prouvé, grâce à un modèle de bioessai porcin, qu'il s'agit bien de virus infectieux [134].

Certaines préparations à base de foie, comme les saucisses de foie mi-sèches (figatelli) consommées crues sont également susceptibles de contenir du virus et d'être à l'origine de cas humains, comme rapporté en France [135].

Enfin l'HVE étant une maladie du péril fécal, une contamination des aliments manipulés sans précaution d'hygiène par une personne infectée et qui sont ensuite consommés crus ou insuffisamment cuits, peuvent être à l'origine d'hépatite [126].

3.4. Population à risque

Les personnes voyageant en zones d'endémie ainsi que certaines catégories de personnels exposés par leur métier aux animaux domestiques pourraient constituer des groupes à risque [126].

4. Autres virus

4.1. Sapovirus

Les *sapovirus* sont des virus non enveloppés, résistants et peuvent persister dans le milieu extérieur, leur génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité positive, ils appartiennent à la famille des *Caliciviridae*, genre *sapovirus* [126]. Le genre *sapovirus* comprend cinq génogroupes divisés en plusieurs génotypes [126].

Des souches porcines ont été caractérisées, mais il n'existe aucune preuve pour évoquer un risque de zoonose [126]. L'homme est le réservoir des *sapovirus* humains [126]. Il n'y a pas de groupes à risque spécifiques, mais il semble que les jeunes enfants (< 3 ans) et les sujets âgés sont les plus fréquemment infectés [126]. La transmission par les aliments est peu connue, mais a priori leur structure proche de celle des *Norovirus*, toutes les formes d'aliments ainsi que l'eau peuvent être souillés par des rejets humains et par conséquent impliqués dans la transmission du virus à l'homme [126].

4.2. Rotavirus

Les rotavirus (HRV) sont des virus non enveloppés, leur capsid est composée de trois couches concentriques et leur génome est constitué de 11 segments d'ARN bicaténaire [126]. Ils appartiennent à la famille des *Reoviridae* et sont classés en 7 groupes (A à G) dont le groupe A, ce dernier est le plus important en pathologie humaine, il est classé en plusieurs génotypes ou sérotypes selon une classification binaire [126]. Les rotavirus sont donc caractérisés par une grande diversité génétique et antigénique [126].

L'homme est le réservoir des rotavirus humains, en effet ces virus résistants sont présents dans l'environnement après des cycles de congélation-décongélation et après lyophilisation, ils restent infectieux au moins 17 jours [126]. Ils survivent sur différentes surfaces poreuses ou non: papier, aluminium, porcelaine, carrelage, gants en latex, polystyrène, vêtements en coton et la présence de matières fécales augmente leur persistance [126]. Les rotavirus survivent plusieurs heures sur les mains, 9 jours en aérosol (lors des vomissements) et plus de 64 jours à 20°C dans l'eau du robinet [126].

Il n'y a pas de population à risque en dehors des enfants de moins de 3 ans ; les adultes peuvent aussi être contaminés et participer à diffuser le virus [126].

L'eau de boisson, de distribution et les eaux récréatives peuvent être contaminées et constituer une source d'infection pour l'homme [126]. Différentes formes d'aliments peuvent être impliquées également : denrées animales ou végétales, aliments préparés, crus ou non transformés, produits consommés en l'état ou utilisés comme ingrédients dans un produit élaboré [126].

XII. Contamination parasitaire d'origine alimentaire

Les protozoaires et les helminthes peuvent contaminer différents aliments. La contamination fécale de l'eau et des aliments est la voie habituelle de propagation de protozoaires: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, plus rarement, la contamination des aliments peut survenir par leur manipulation par des porteurs[110]. L'ingestion de kystes parasitaires par le biais de l'eau ou des aliments souillés est à l'origine d'endémies dans plusieurs parties du globe, ce qui cause des problèmes diarrhéiques pouvant être graves chez les personnes immunodéprimées [110]. Dans certains cas, le parasite traverse la paroi intestinale et il se produit alors une dissémination vers d'autres organes, c'est le cas de l'amibiase hépatique et de la toxoplasmose congénitale [110]. Ces organismes sont résistants à la chloration de l'eau, cependant les kystes sont détruits par chauffage (60 °C et plus)[110] .

1. Cyclosporose

Cyclospora cayetanensis est une coccidie, non sporulée , parasite intracellulaire des entérocytes, connu depuis très longtemps chez les rongeurs, le premier cas humain est décrit en 1979[136]. C'est un protozoaire émergent de zone tropicale, Amérique centrale et du Sud, Caraïbes, Afrique, Asie du Sud-Est, Australie, il est responsable d'épidémies chez les voyageurs[136].

Le commerce international de produits frais en provenance de pays où les eaux d'irrigation ne sont pas parfaitement traitées augmente le risque de propagation de cette parasitose ; ainsi, l'importation de framboises du Guatemala aurait été responsable des nombreux cas d'infestation par *Cyclospora cayetanensis* rapportés aux États-Unis et au Canada en 1997[110].

Les aliments favorisant la transmission de *Cyclospora cayetanensis* seraient donc l'eau, les crudités, les légumes et les framboises souillés.

2. Toxoplasmose

Toxoplasma gondii est une coccidie, parasite intracellulaire obligatoire, cosmopolite, dont les hôtes définitifs sont les félinés [111]. L'homme, hôte intermédiaire, se contamine dans près de la moitié des cas par consommation de viande bovine ou porcine crue ou insuffisamment cuite et contenant des kystes du protozoaire, parfois la contamination se fait par des aliments souillés par les déjections de chat [111]. Jusqu'à 80 % des carcasses d'ovins sont infestées en France [111]. Le portage est asymptomatique chez l'animal et les adultes immunocompétents [111]. Les toxoplasmoses congénitales précoces sont les plus graves, pouvant causer des lésions irréversibles si le cerveau ou l'œil sont atteints [110]. Toutefois, une série de 16 cas de toxoplasmose aiguë a été rapportée en Guyane française entre **1995** et **2002**, chez des adultes immunocompétents ayant consommé de la viande de gibier insuffisamment cuite [137].

3. Amœbose

L'amœbose - anciennement appelée amibiase- est une infection parasitaire liée au péril fécal, elle est due à *Entamoeba* hématophage, qui est responsables de formes asymptomatiques appelées amœbose-infection et d'autres symptomatiques appelées amœbose-maladie. La localisation de cette parasitose peut être intestinale ou encore hépatique voire pulmonaire.

Les trophozoïtes *d'Entamoeba* vivent et se multiplient au niveau de l'épithélium intestinal, puis se forment les kystes qui sont éliminés avec les selles dans le milieu extérieur [136]. Il existe 3 espèces d'amibes intestinales : la première est pathogène et non invasive : *Entamoeba dispar*; la deuxième est quant à elle pathogène et invasive: *Entamoeba histolytica*, et la troisième: *Entamoeba moshkovskii* [136].

Entamoeba histolytica possède des cystéines protéases qui constituent des facteurs de virulence et interviennent dans la pénétration et la dissémination du parasite chez l'Homme [136]. Les kystes survivent 30 jours à 10 °C en milieu humide, environ 50 jours dans l'eau; mais ils sont détruits par la chaleur à 68 °C et résistent au froid 24 heures à -10 °C [136]. L'homme serait le seul réservoir de ce parasite avec les chimpanzés [136]. Les kystes

disséminés dans l'environnement seront ingérés lors de la consommation d'eau de boisson, de crudités, d'aliments manipulés avec les mains sales [136].

4. Giardiase

Giardia lamblia est la dénomination la plus courante du parasite responsable de cette maladie (synonymes: *Giardia intestinalis* ou *Giardia duodenalis*), c'est un protozoaire flagellé qui colonise l'intestin, il se présente sous une forme végétative ou trophozoïte, responsable de la maladie, et une forme kystique[138].

Les kystes du parasite, formes de résistance, sont présents dans plusieurs eaux de surface de la planète, et l'homme se contamine à partir de ces eaux et par le péril fécal [138].

C'est le parasite mondial le plus fréquemment isolé chez l'Homme, son taux de détection est de l'ordre de 2 à 5 % dans les pays industrialisés, de 20 à 50 % dans les pays en voie de développement[136]. Il est responsable de diarrhées du voyageur et d'épidémies [136].

Dans certains pays, des sorbets et crèmes glacées préparées avec une eau souillée ont causé des épidémies.

5. Cryptosporidiose

Cryptosporidium parvum est une coccidie, parasite intracellulaire des entérocytes et responsable d'une zoonose mondiale [136]. Il infecte de très nombreux mammifères dont les bovins, chats, chiens et l'Homme [136]. Il est peu connu car son diagnostic n'est pas encore familier, son taux de prévalence en Europe et aux Etats-Unis serait de 1 à 3%, de 5 % en Asie, de 10 % en Afrique[136].

Ce sont les patients immunodéprimés qui ont fait connaître la cryptosporidiose, en effet avant l'institution de la trithérapie chez les sujets atteints du sida, les pourcentages de cryptosporidiose étaient de 15 à 20% [136].

Dans le cycle parasitaire de *Cryptosporidium*, c'est l'oocyste qui est la forme de résistance dans le milieu extérieur une fois éliminée avec les selles ; cette forme infestante est ingérée avec de l'eau ou des aliments souillés [136].

Les oocystes se retrouvent dans les eaux superficielles, apportés par les eaux de ruissellement des pâturages, et dans les eaux usées, ce qui entraîne une contamination massive de l'environnement [136]. Ils sont résistants à de nombreux traitements de l'eau en particulier le chlore [136].

6. Trichinellose

Trichinella spp (dont *T. spiralis*) est un nématode qui infeste plusieurs espèces de mammifères[111]. La transmission s'effectue par ingestion de tissu musculaire parasité [111]. La recrudescence de la maladie humaine depuis **1975** en France et en Europe de l'Ouest est principalement liée à la consommation de viande chevaline importée d'Amérique du Nord, du Mexique et d'Europe centrale [111]. En 25 ans, 7 épidémies ont été notifiées en France et 6 en Italie, représentant plus de 2900 cas, chaque carcasse de cheval ayant été consommée crue ou peu cuite par plusieurs centaines de personnes [139]. La contamination humaine se fait aussi par ingestion de viande trichinée, crue ou peu cuite, de porc et de sanglier, en particulier dans les pays de l'Europe de l'Est [140]. Des cas ont été rapportés chez des sujets ayant consommé de la viande d'ours et de morse [110]. La cuisson détruit ces différents parasites, encore faut-il qu'une chaleur élevée atteigne le centre de l'aliment [110].

La trichinellose, affection qui peut être mortelle, a pratiquement disparu depuis que l'on procède à la recherche systématique de larves de trichine sur les carcasses de porc et de cheval dans les abattoirs [110].

7. Ascariidiose

Le terme « helminthe » est utilisé pour désigner les vers (ronds ou plats) qui parasitent les aliments d'origine animale [110]. Les parasitoses helminthiques sont un problème sanitaire de grande envergure en effet dans certaines régions du globe, 80 % de la population est parasitée [110]. Les régions chaudes sont les plus touchées, et la déficience des installations sanitaires accentue le problème par la contamination fécale de l'eau et des végétaux, cette dernière est la voie classique de propagation d' *Ascaris lumbricoïde* [110]. L'utilisation d'excréments humains ou de boues d'épuration non traitées comme fertilisant des cultures maraîchères favorise également la propagation de ce parasite [110]. Les ascariidoses sont le

lot des populations dans lesquelles la promiscuité est grande, car le parasite se transmet par contact interhumain [110]. L'ascaridiose est asymptomatique si l'infestation est faible, dans le cas d'infestation massive, des complications peuvent survenir, en effet elle est une cause non négligeable de mortalité infantile dans certains pays [110].

8. Téniasis et cysticerose

Le téniasis est une maladie double par plusieurs aspects : deux parasites en sont responsables (*Tænia saginata* et *Tænia solium*), deux hôtes intermédiaires sont concernés (bœuf et cochon, respectivement) et deux syndromes différents sont en cause (téniasis et cysticerose, respectivement) [138].

Le « ver solitaire » (*Tænia saginata*) est causé par l'ingestion de viande de bœuf insuffisamment cuite, il se caractérise par l'émission d'anneaux par l'anus de façon active, qui peuvent être retrouvés dans les sous-vêtements et rarement dans les selles [138].

Tænia solium est contracté par l'ingestion de viande porcine ou de charcuterie contaminées, les anneaux sont éliminés de façon passive avec les selles [138].

Le problème causé par ce parasite est l'existence de la forme kystique tissulaire chez l'homme, responsable de la cysticerose, il s'agit de la présence de forme larvaire du parasite, dans l'œil, le cerveau, les muscles, ou tout autre organe [138].

Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'élevage, le contrôle des eaux usées et des eaux de consommation ainsi que l'inspection obligatoire des viandes ont contribué à l'élimination des parasites tels que les ténias du porc et du bœuf [110].

9. Vers du poisson

Tout comme la viande, le poisson peut aussi être parasité par des vers: *Anisakis*, *Diphyllobotrium*, *Pseudoterra* [110]. La congélation à très basse température pendant plusieurs jours détruit les parasites, il en est de même pour la cuisson [110]. La vogue des sushi, sashimi, carpaccio et autres préparations crues a contribué à faire augmenter la prévalence de ces infections [110].

XIII. Prévention nutritionnelle des cancers

En règle générale, il n'existe pas un aliment « bon pour la santé » dans certains cas et « mauvais » dans d'autres, plus précisément, il n'y a pas de preuve qu'un aliment puisse diminuer le risque de certains cancers, tout en augmentant le risque d'autres cancers [62].

Les recommandations nutritionnelles sont donc formulées avec confiance pour ce qui est de leur impact probable sur le cancer en général [62]. En outre, ces recommandations sont également en concordance avec d'autres recommandations nutritionnelles conçues pour prévenir certaines affections fréquentes, comme les maladies infectieuses, les maladies secondaires aux carences alimentaires et les maladies chroniques majeures, ce qui renforce leur intérêt [62]. Les régimes nommés « anti-cancer » sont dans la majorité des cas déséquilibrés, et n'ont pas fait preuve de leur efficacité dans des études contrôlées ; paradoxalement ils peuvent être néfastes pour la santé et induire des complications sévères. Ces régimes sont à différencier des habitudes alimentaires traditionnelles spécifiques de certaines régions (régime méditerranéen, régime Okinawa) qui ont permis de mettre en évidence de génération en génération une modification de l'incidence de diverses pathologies, notamment une baisse considérable de l'incidence de quelques cancers (cancers digestifs, cancer du sein) [109].

1. Recommandations générales

Selon le rapport du WCRF/AICR paru fin **2007**, les recommandations nutritionnelles comportent à la fois des objectifs pour les responsables politiques et des conseils pour le grand public, nous pouvons les résumer comme suit :

1.1. Approvisionnement en aliments et habitudes alimentaires

Il faut choisir une alimentation principalement à base de produits végétaux, riche en fruits et légumes variés, légumineuses et glucides complexes peu transformés [62].

L'offre alimentaire est incontestablement plus variée et diversifiée qu'autrefois, ce qui est potentiellement beaucoup plus favorable pour la santé, la variabilité régionale des consommations a fortement diminué en 45 ans [62]. Cependant il existe une variabilité selon

le sexe et l'âge : en moyenne, les hommes consomment plus de pain, de pommes de terre, de viande, de poisson, de fromage, de matières grasses et de vin que les femmes ; les jeunes consomment plus de produits laitiers, de produits et boissons sucrés, de pâtisseries et de pizzas que leurs aînés[62]. Les produits transformés par l'industrie agroalimentaire représentent actuellement environ 80 % des aliments consommés d'où la nécessité d'une éducation nutritionnelle, notamment lorsque l'on sait que peu d'industriels ont misé sur la qualité nutritionnelle de ces produits de grande distribution [62].

1.2. Maintien du poids corporel

L'obésité concerne 7 à 10 % des adultes et 10 à 12,5 % des enfants de 5 à 12 ans et sa prévalence augmente de façon dramatique chez les enfants depuis quelques années [62].

Pour réduire le risque des cancers liés à la surcharge pondérale, il est recommandé de maintenir un poids normal (IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m²), tout en évitant l'insuffisance ou la surcharge pondérale [9].

Pour ce, il faut consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes, de même une surveillance régulière du poids est conseillée (se peser une fois par mois) [9]. Pour les sujets présentant un surpoids (IMC >25 kg/m²), une obésité (IMC >30 kg/m²) ou un gain de poids rapide et important à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager [9].

1.3. Activité physique régulière

Les populations doivent maintenir, tout au long de leur vie, un mode de vie actif [62]. Il est recommandé de pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...)[9].

Très peu de données sur le niveau habituel d'activité physique dans la population et sur son évolution dans le temps sont disponibles, mais l'on sait que les deux sports les plus pratiqués sont la marche et le jogging[62]. Parmi les motivations avancées, l'amélioration de la santé arrive en deuxième position (59,6 %), après la recherche d'un plaisir (71,9 %) [62].

1.4. Fruits et légumes

La relation directe entre consommation de légumes et de fruits et la diminution de risque de cancer est jugée probable pour les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac et du poumon (pour les fruits seulement) [9]. L'effet protecteur des fruits et légumes serait associé à leur teneur en divers micronutriments et microconstituants, capables d'agir sur des mécanismes potentiellement protecteurs : activités antioxydantes, modulation du métabolisme des xénobiotiques, stimulation du système immunitaire, activités antiprolifératives, modulation de la concentration des hormones stéroïdes et du métabolisme hormonal [9].

De plus, la consommation de légumes contribue de manière probable à diminuer le risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité, eux-mêmes facteurs de risque de plusieurs cancers[9].

Il faut encourager la consommation, tout au long de l'année, de fruits et légumes variés de telle manière à couvrir 7 % ou plus de l'apport énergétique total, et ce en mangeant entre 400 et 800 g par jour de fruits et légumes variés [62].

Les enquêtes confirment que le consommateur voit bien dans les fruits et légumes le produit idéal pour leurs qualités nutritionnelles et gustatives, porteur d'une image de tradition et d'authenticité [62].

1.5. Autres aliments à base de produits végétaux

La consommation de produits céréaliers (notamment le pain), de légumes secs et de pommes de terre a considérablement chuté au cours des dernières décennies, même si on observe une stabilisation de leur consommation du fait des préparations industrielles ; en raison de cette consommation assez faible de produits céréaliers, mais aussi de légumes et de

fruits, les apports en fibres sont assez faibles dans l'ensemble de la population[62].

Une variété d'aliments riches en glucides complexes et en protéines végétales, de préférence peu transformés, doit fournir 45 à 60 % de l'apport énergétique total, le sucre contribuant pour moins de 10 % [62].

Il est recommandé de manger 600 à 800 g par jour d'une variété de céréales, légumineuses, racines et tubercules, de préférence peu transformés et limiter les apports en sucres et produits sucrés [62].

1.6. Boissons alcoolisées

En matière de prévention des cancers, la consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...), et en aucun cas les enfants et les femmes enceintes ne doivent en consommer [9].

Il convient de ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque [9]. En cas de prise de boissons alcoolisées, afin de réduire le risque de cancers, il est conseillé de limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées (moins de deux verres chez l'homme et moins d'un verre chez la femme) que de fréquence de consommation, en effet ça ne doit pas dépasser 5 % de l'apport énergétique total chez l'homme et 2,5 % chez la femme[9].

En cas de difficulté, un accompagnement et éventuellement une prise en charge seront nécessaires[9].

Enfin, il faut mentionner l'action synergique entre l'alcool et le tabac pour de nombreuses localisations de cancer [62].

1.7. Viandes

La consommation de viandes ne doit pas apporter plus de 10 % de l'apport énergétique total [62].

Il est recommandé de limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine, et d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses

pour compléter les apports en protéines[9]. La consommation de charcuteries notamment doit être limitée, en particulier celle des charcuteries très grasses et/ou très salées, dans le cas échéant, il est conseillé de réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation[9]. Il est également préférable de consommer des viandes fraîches aux charcuteries et conserves de viandes[62].

1.8. Huiles et graisses totales

Les huiles et graisses totales doivent fournir 30 % au plus de l'apport énergétique total pour la population générale [62].

Il faut limiter la consommation d'aliments gras, plus particulièrement ceux d'origine animale et utiliser des quantités modérées d'huiles végétales appropriées pour maintenir un apport équilibré en acides gras polyinsaturés et vitamines liposolubles [62].

Depuis **1994**, on observe une décroissance relative des apports lipidiques, répondant au souci actuel des consommateurs d'éviter les aliments trop énergétiques : les lipides représentent actuellement environ 40 % de l'apport énergétique total, les acides gras saturés représentent néanmoins à eux seuls 16 % des apports énergétiques ; ce taux, qui est le double des apports conseillés, peut s'expliquer par une consommation assez élevée de produits carnés et de produits laitiers (beurre et fromage) [62].

1.9. Sel et salaison

La consommation de sel, quelle que soit sa source, doit être inférieure ou égale à 6 g par jour pour l'adulte.

Il faut limiter la consommation d'aliments salés et l'utilisation du gros sel et du sel de table, et utiliser des herbes et des épices pour assaisonner les aliments comme alternative[62].

Historiquement, les premiers composants de l'alimentation à avoir été soupçonnés d'être des facteurs de risque du cancer de l'estomac étaient les aliments conservés par salaison et fumaison, la charcuterie en particulier[62]. Actuellement, 70 % des apports de sel proviennent des aliments achetés prêts à consommer (pains, charcuteries, fromages, plats cuisinés...)[62].

1.10. Conditions de stockage

Il est recommandé de stocker les aliments périssables de telle sorte que la contamination fongique soit limitée, car une mauvaise conservation (humidité, chaleur), pourrait être à l'origine d'une contamination par des moisissures produisant des mycotoxines [62].

Grâce aux progrès des conditions de stockage des denrées alimentaires, les risques de contamination fongique sont très réduits dans les pays développés où des plans de surveillance contrôlent les niveaux de contamination des aliments et les paramètres d'exposition aux mycotoxines [62].

1.11. Conditions de conservation

Les aliments périssables, s'ils ne sont pas consommés rapidement, doivent être réfrigérés ou congelés, en effet il est important de veiller au respect des règles d'hygiène alimentaire et à la continuité de la chaîne du froid [62].

Le réfrigérateur ralentit la pullulation bactérienne qui peut être à l'origine de la formation de nitrosamines, possibles cancérogènes pour l'estomac, il permet également de consommer moins d'aliments conservés par salaison ou fumaison (procédés de conservation indispensables auparavant) et plus de fruits et légumes frais [62].

1.12. Additifs et résidus

Les niveaux d'additifs et de résidus (dose journalière admissible et conditions d'emploi) doivent être réglementés afin que leur présence dans les aliments ne soit pas nocive, en revanche, une utilisation non réglementée ou inadéquate (situation observée dans les pays en voie de développement) peut être dangereuse pour la santé [62].

La toxicité des pesticides est évaluée avant leur utilisation et des limites maximales de résidus (LMR) sont définies ainsi que révisées en fonction des données scientifiques nouvelles [62]. Selon un rapport publié en août **2001**, les contrôles effectués en France sur un échantillon de fruits et légumes indiquent qu'environ 8 % des échantillons testés présentaient des teneurs en résidus de pesticides supérieures aux LMR [62].

Dans notre contexte, il serait souhaitable de créer un observatoire des résidus de pesticides dans l'alimentation afin d'améliorer la connaissance des risques sanitaires dans ce domaine, et d'assurer ainsi la sécurité des consommateurs.

1.13. Cuisson

Il faut inciter à cuire les aliments à température modérée, et à ne pas manger d'aliments, ni de jus de cuisson, trop grillés ou brûlés, il est recommandé également de ne consommer qu'occasionnellement des viandes et poissons grillés à la flamme, salés ou fumés[62].

L'attention doit être attirée sur les méthodes de cuisson utilisant des traitements thermiques drastiques (grillades et barbecue mal contrôlés) car ce type de cuisson produit des HAP et des AAH ,dont certains ont des propriétés mutagènes et cancérogènes prouvées, leur concentration est particulièrement élevée dans les parties carbonisées qu'il convient de s'abstenir de manger [62]. Le recours à ces méthodes de cuisson doit donc rester occasionnel et être pratiqué dans de bonnes conditions (pas de contact direct avec les flammes ou de cuisson à température excessive) [62].

1.14. Compléments alimentaires

Il faut adopter des habitudes alimentaires favorables à la réduction du risque de cancers, sans recourir à l'utilisation de compléments alimentaires que sur prescription médicale[62].

Pour ceux qui suivent les recommandations présentées ci-dessus, les compléments alimentaires ne sont probablement pas nécessaires pour prévenir le cancer (il est même possible qu'ils comportent un risque) [62].

Il faut noter que l'alimentation est la principale source de micronutriments et de microconstituants et que les apports excessifs en compléments alimentaires peuvent avoir un effet néfaste [62].

2. Selon le type de cancer

2.1. Poumon

La cause majeure du cancer du poumon est le tabagisme ; toutefois, les experts estiment que des régimes riches en fruits et légumes, instaurés très précocement dans la vie, pourraient prévenir environ 20 à 30 % des cas de cancer du poumon chez les fumeurs comme chez les non-fumeurs [62].

2.2. Estomac

L'infection à *Helicobacter pylori* est une cause non alimentaire possible de cancer de l'estomac, mais certains facteurs alimentaires sont susceptibles de modifier sa persistance et son rôle dans la cancérogenèse [62] .

Il a été prouvé qu'un régime alimentaire riche en fruits et légumes, ainsi que l'utilisation de la congélation et de la réfrigération (permettant une faible consommation d'aliments conservés par salaison et fumaison) pourraient diminuer d'environ 60 à 70 % le risque de cancer de l'estomac [62].

2.3. Sein

Une alimentation riche en produits végétaux, la consommation modérée d'alcool, le maintien d'un poids équilibré par la pratique d'une activité physique régulière pourraient réduire d'environ 30 à 50 % le risque de cancer du sein [62].

2.4. Côlon-rectum

Les régimes alimentaires riches en légumes et pauvres en viande, notamment en charcuteries, diminuent le risque de ce cancer de 60 à 70 %, l'activité physique a un effet similaire [62]. Il est également possible qu'une alimentation riche en fibres et en céréales complètes, légumineuses, lait et glucides complexes puisse en diminuer le risque [62].

En 2011, le rapport du WCRF/AICR a conclu à une diminution du risque de CCR liée à la consommation de lait avec un niveau de preuve probable. La méta-analyse dose-réponse a montré un risque réduit de CCR de 9 % pour chaque consommation de 200 g/j de lait [63].

2.5. Bouche et pharynx

Une alimentation riche en fruits et légumes variés, ainsi qu'une faible consommation quotidienne d'alcool (inférieure à 20g) pourraient réduire de 30 à 50 % le risque de cancers de la bouche et du pharynx [62].

Tableau VI : Possibilités de prévention nutritionnelle des cancers[62].

Principaux cancers	Incidence en pourcentage des cancers totaux (rang mondial)	Facteurs alimentaires	Estimation du pourcentage de cancers pouvant être évités par une alimentation équilibrée
Bouche et pharynx	6% (05)	↓Fruits et légumes Alcool	33-50%
Naso-pharynx		Poissons salés	33-50%
Larynx	2% (14)	↓Fruits et légumes ↑Alcool	33-50%
Œsophage	5% (08)	↓Fruits et légumes ↑Alcool ↑Carence en micronutriments	50-75%
Poumon	13% (01)	↓Fruits et légumes	20-33%
Estomac	10% (02)	↓Fruits et légumes ↓Procédés de conservation par réfrigération ↑Sel, aliments salés ou fumés ↑Aliments brûlés ou cuits de manière excessive	66-75%
Pancréas	2% (13)	↓Fruits et légumes ↑Viandes, graisses animales	33-50%
Foie	5% (06)	↑Alcool ↑Alimentation contaminée par des aflatoxines	33-66%
Côlon, rectum	8% (04)	↓Légumes ↓Activité physique ↑Excès calorique, surpoids ↑Alcool ↑Viandes (charcuteries) ↑Glucides raffinés	66-75%
Sein	9% (03)	↓Légumes ↑Croissance en taille rapide ↑Obésité post-ménopausique ↑Alcool	33-50%
Ovaire	2% (15)	-	10-20%
Endomètre	2% (16)	↑Obésité	25-50%
Col de l'utérus	5% (07)	↓Fruits et légumes	10-20%
Prostate	4% (09)	↑Viandes ou graisses de viandes ou produits laitiers ↓Fruits et légumes	10-20%
Thyroïde	1%	↑Carence en iode	10-20%
Rein	2% (17)	↑Obésité	25-33%
Vessie	3% (11)	↓Fruits et légumes	10-20%

Les flèches indiquent soit une diminution du risque (↓) soit une augmentation du risque (↑)

c : L'augmentation possible du risque de cancers de l'œsophage, liée à une alimentation riche en céréales complètes, est vraisemblablement indirecte (absence de microconstituants protecteurs et/ou contamination par des mycotoxines)[62].

d : Le terme « fibres » recouvre un ensemble hétérogène de glucides complexes non digestibles par le système digestif humain, certaines d'entre elles peuvent être fermentées par la flore intestinale, en effet c'est leur devenir dans le côlon humain qui conditionne leurs effets physiologiques, notamment vis-à-vis du cancer [62].

e : S'appliquait seulement au côlon en **1997**[62].

f : Bien évidemment, l'effet de la réfrigération est indirect mais important à signaler dans le contexte mondial : il existe une corrélation inverse entre l'usage de la réfrigération (qui permet un apport de produits frais toute l'année) et le recours à la conservation des aliments par salaison et fumaison [62].

XIV. Prévention des risques infectieux liés à la contamination alimentaire

Les coûts humains et monétaires des maladies associées à la contamination microbienne des aliments sont considérables [110]. C'est la raison pour laquelle des mesures réglementaires et un contrôle adéquat sont indispensables à chaque étape de la production, de la transformation et du service des aliments afin de minimiser les risques de contamination [110]. Toutefois, l'éducation des consommateurs est tout aussi importante, comme l'indique l'augmentation des toxi-infections alimentaires dans les pays développés où les mesures d'hygiène et des contrôles de qualité sont appliqués, le consommateur reste le maillon le plus faible de la chaîne et assume une importante responsabilité en matière de salubrité alimentaire [110]. La majorité des toxi-infections alimentaires sont liées à des méthodes de conservation fautives et à une cuisson insuffisante des aliments [110]. Aussi, les programmes d'éducation seraient un investissement très rentable, compte tenu du nombre grandissant de personnes âgées ou immunodéficientes, il serait souhaitable que les campagnes d'information s'adressent particulièrement à ces populations pour qui les conséquences sont les plus graves [110].

1. Mesures d'hygiène générales

L'hygiène personnelle et collective reste la base de la prévention primaire [126]. Il convient d'insister sur le lavage des mains aux sorties des toilettes et avant chaque repas [126].

Le personnel de cuisine ou toute personne amenée à manipuler des aliments, surtout si ces aliments sont destinés à être consommés crus ou peu cuits, doit être sensibilisé sur le risque orofécal et les mesures d'hygiène alimentaire, une formation dans ce sens serait bénéfique [126].

Il faut bien laver les fruits et les légumes, puis les peler ou les cuire. Il faut éviter les fruits et légumes crus qu'il est impossible de peler ou de laver facilement (par exemple les framboises et les fraises)[141].

2. Manipulation sécuritaire des aliments

- **Choix des aliments sécuritaires :** Le lait non pasteurisé et les jus non pasteurisés (à moins qu'ils soient fraîchement pressés juste avant leur consommation) n'apportent pas une meilleure valeur nutritionnelle notable, les fruits et légumes frais notamment peuvent être contaminés, d'où l'importance de les laver soigneusement, surtout s'ils doivent être consommés crus [141].

De même, la prudence impose de savoir résister à certaines tentations exotiques lorsque la qualité sanitaire de l'aliment n'est pas garantie [111].

Concernant les coquillages, seuls ceux provenant de zones de culture contrôlées et propres peuvent être consommés ; ceux qui sont cuits doivent subir une température à cœur de 90°C pendant 2 minutes [126].

- **Séparation des aliments:** Il est important de séparer la viande, la volaille, le poisson et les fruits de mer crus, des aliments qui seront consommés crus (par exemple les fruits et les légumes) [141]. Il a été prouvé que les aliments cuits peuvent également être contaminés par simple contact avec des aliments crus, soit directement soit indirectement avec un ustensile à découper, une planche à découper et des mains non lavées. Il est primordial de bien se laver les mains et de laver les ustensiles, les planches à découper et les surfaces de travail avant de manipuler des aliments crus et après l'avoir fait [141].

- **Hygiène des mains :** Il faut également se laver les mains après avoir manipulé des aliments crus, notamment la viande et la volaille, et après chaque interruption dans la préparation des aliments, surtout après des activités comme être allé aux toilettes, avoir changé une couche ou avoir touché un animal de compagnie [141].

- **Cuisson adéquate de la viande, des volailles, des œufs et des fruits de mer :** La viande crue, notamment la volaille, sont souvent contaminées par des pathogènes, cependant la cuisson de ces aliments jusqu'à ce qu'ils soient fumants, détruirait la plupart des microorganismes [141]. Il est particulièrement important de bien cuire la viande hachée (jusqu'à ce qu'elle ne soit plus rose à l'intérieur et que le jus de viande soit devenu clair), car la viande mal cuite peut provoquer une entérite à *E coli* O157:H7 voire un syndrome

hémolytique et urémique [141]. On peut également contracter la salmonelle de volaille ou des œufs mal cuits comme vu précédemment.

- **Consommation des aliments après leur cuisson.** Dans la mesure du possible, les aliments cuits doivent être consommés le plus rapidement possible après la cuisson, le fait de les mettre de côté pour qu'ils refroidissent à température ambiante, pourrait favoriser la croissance de micro-organismes résiduels [141].

- **Entreposage des aliments cuits :** En cas de préparation des aliments à l'avance, il faut les conserver au-dessus de 60 °C, ou les faire refroidir et les entreposer rapidement à une température de moins de 4 °C afin d'éviter la croissance de microorganismes résiduels [141]. Il faut également entreposer les restes rapidement au réfrigérateur ou au congélateur ; ces pratiques d'entreposage sécuritaires sont particulièrement importantes pour les populations susceptibles comme les nourrissons, les enfants en bas âge et les personnes immunodéficientes.

- **Hygiène de la cuisine :** Les débris d'aliments peuvent favoriser la prolifération microbienne, c'est la raison pour laquelle il faut nettoyer rapidement toute la vaisselle sale et le reste de l'équipement [141].

- **Protection des aliments des insectes, des rongeurs et d'autres animaux (y compris les animaux de compagnie).** Ces insectes et ces animaux peuvent être porteurs de microorganismes pathogènes, pour éviter toute contamination il faut entreposer les aliments non périssables dans des contenants fermés, à un endroit sécuritaire [141].

- **Utilisation de l'eau potable :** Il est nécessaire d'utiliser l'eau potable pour préparer les plats ou laver les aliments, en cas de doute sur la qualité de l'eau, il faut la faire bouillir[141].

3. Cas particuliers : listériose et hépatite virale A

3.1. Listériose

Les mesures de prévention sont fondamentales, elles reposent sur des règles d'hygiène et l'éviction de certains aliments considérés comme « à risque » en cas de terrain particulier (grossesse, immunodépression, voire âge avancé), ces mesures sont détaillées dans le tableau VI [118].

Tableau VIII : Principales recommandations pour la prévention de la transmission digestive de la listériose [118].

Pour tous	Laver les mains, les ustensiles de cuisine et plans de travail après la manipulation d'aliments crus
	Nettoyer fréquemment son réfrigérateur et s'assurer que sa température est à 4 °C
	Stocker les viandes crues séparément des légumes, aliments cuits et des aliments « prêts à consommer »
	Respecter les dates limites de consommation
	Bien laver les légumes, fruits et herbes aromatiques avant consommation
Précautions supplémentaires pour les personnes à risque (immunodéprimés, femme enceinte)	Éviter la consommation de lait cru et de fromages préparés à base de lait cru
	Éviter les fromages à pâte molle, retirer la croûte des fromages
	Éviter la consommation de rillettes, de pâté, de foie gras et de produits de charcuterie avec de la gelée
	Éviter la consommation de poisson fumé
	Consommer rapidement les produits entamés
	Recuire les restes « jusqu'à ébullition » avant consommation
	Cuire les aliments crus d'origine animale (viande, poissons, charcuterie telle que lardons et saucisse type « Francfort »)

3.2. Hépatite virale A

Il existe un vaccin efficace contre le VHA, mais cette vaccination n'est pas obligatoire, elle est plutôt recommandée chez les sujets exposés professionnellement, les voyageurs (adultes non immunisés et enfants au-dessus d'un an) séjournant dans les pays endémiques pour le VHA, les patients porteurs d'une hépatopathie chronique et les homosexuels masculins [126]. La prévention de l'hépatite A repose aussi sur les mesures habituelles d'hygiène prises dans le cadre des infections à transmission fécale, le respect de ces règles d'hygiène permet d'éviter la transmission interhumaine [126]. Il faut savoir que le virus résiste aux méthodes classiques de conservation des aliments (froid et congélation), les sujets infectés par le VHA ne doivent pas manipuler les aliments [126].

4. Aliments importés : mesures préventives

La globalisation des échanges transforme le monde en un vaste supermarché et augmente les risques de transmission d'agents infectieux des pays producteurs vers les pays consommateurs, la prévention repose sur une adaptation de la réglementation internationale, un renforcement de la vigilance et des contrôles [111].

Au niveau mondial, les échanges sont régis par l'Organisation mondiale du commerce (OMC) ; en Europe, l'importation et l'exportation des produits sont basées sur le principe du libre échange [111]. Lorsqu'un impératif de santé publique l'exige, un État peut adopter des mesures restrictives en matière d'échanges, limitées au strict nécessaire et encadrées par les institutions communautaires (pour les échanges avec un pays européen) ou par l'OMC (avec les autres pays)[111]. Il doit pouvoir justifier ces mesures en apportant les preuves de la dangerosité du produit incriminé, cela requiert un haut niveau de vigilance et l'investigation systématique de tout foyer de TIAC afin de pouvoir neutraliser les sources de contamination et prendre les dispositions qui s'imposent lorsqu'il s'agit d'aliments importés [111].

L'organisation des contrôles doit aussi s'adapter à la complexité croissante des circuits d'exportation/importation, tout au long de la chaîne, depuis le stade de production jusqu'au stade de distribution [111].

XV. Alimentation « biologique » et cancer

L'enthousiasme qui se développe dans la population pour les aliments issus de l'agriculture biologique ne repose pas sur une « valeur nutritionnelle » qui serait meilleure que celle des aliments « conventionnels » mais plutôt sur le fait que, si tous n'en sont pas dépourvus, ils contiennent moins souvent des résidus de pesticides divers (6,5 % contre 44 %) dont certains sont reconnus cancérigènes probables ou avérés.

Récemment, les uns de journaux l'ont déclaré : « Manger bio réduit le risque de cancer » en prenant pour référence une étude française publiée dans le Journal of the American Medical Association (JAMA). C'est une étude épidémiologique menée par une équipe de l'institut nationale de la recherche agronomique (INRA), l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), et l'université Paris 13, à travers l'analyse d'un échantillon de 68 946 participants de la cohorte NutriNet-Santé [142].

Les participants, qui étaient majoritairement des femmes (78%, âge moyen 44 ans) étaient suivis en moyenne $4,56 \pm 2,08$ ans, un score de fréquence de consommation de 16 groupes d'aliments bio a été construit à partir d'un questionnaire (jamais, occasionnellement, la plupart du temps, apportant 0, 1 ou 2 points respectivement) permettant de classer les sujets en quartiles dont les scores moyens vont de 0,72 à 19,36 [142].

Les résultats sont les suivants :

-Au cours des sept années de suivi (2009-2016), 1340 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués et validés sur la base des dossiers médicaux. Une relation linéaire inverse entre fréquence de consommation d'aliments bio et risque de survenue d'un cancer est constatée, en effet la réduction du risque (risque relatif) atteint 25 % pour le quartile des plus forts consommateurs de bio par rapport au quartile de ceux qui en consomment le moins ou pas, le risque est ainsi réduit de 0,6 % [142].

-Cette association était particulièrement marquée pour les cancers du sein post ménopausiques (-34 % de risque, score bio élevé versus bas) et les lymphomes particulièrement non hodgkinien (-76 % de risque)[142]. La prise en compte de divers facteurs de risque pouvant impacter cette relation n'a pas modifié les résultats. Si l'on réduit

le calcul du score de consommation bio aux seuls fruits et légumes (source principale de l'exposition alimentaire aux pesticides) l'effet ne reste significatif que pour les lymphomes [142].

Cependant, cette étude peut être critiquée sur le plan méthodologique, ce qui pourrait remettre en cause ces résultats :

- Tout d'abord il existe un biais de sélection dans le sens où les 2 groupes évalués diffèrent sur plusieurs plans tels que le sexe, l'âge de la première grossesse (facteur déterminant pour le cancer du sein), la consommation de fruits et légumes, le niveau socio-économique, l'activité physique... Tous ces facteurs peuvent avoir eux-mêmes une influence non négligeable.
- De plus, l'évaluation de la consommation de l'alimentation bio est imprécise : les sujets inclus dans l'étude précisaient la fréquence de la consommation d'alimentation « bio », sans renseignement ni sur la quantité ni sur la durée de cette consommation.
- Enfin la période de surveillance de l'apparition d'un cancer était de 4,5 ans en moyenne, ce qui peut être très court pour la cancérogénèse secondaire à une exposition à des produits.

D'un autre côté, une étude anglaise incluant plus de 600 000 femmes, sur une durée de 9,3 années n'a pas mis en évidence d'effet protecteur des aliments bio sur les cancers de manière générale ni sur le cancer du sein post-ménopausique pour lequel la forte consommation d'aliments bio était même à la limite d'avoir un effet contraire, même si la saisie des données était différente dans les deux études, la prudence s'impose [143]. Concernant les lymphomes, hodgkiniens ou non, les effets du bio étaient aussi retrouvés dans l'étude anglaise avec une réduction du risque beaucoup plus faible (-21 %) ce qui est énorme et peut être dû à la faiblesse du nombre de cas [143].

D'autres études doivent être menées avant de se prononcer avec certitude sur le rapport de cause à effet.



Conclusion



Les cancers constituent un problème majeur de santé publique par leur incidence croissante et leur gravité.

Les études épidémiologiques ainsi que les recherches réalisées sur des modèles cellulaires et chez les animaux au cours des quarante dernières années ont mis en évidence l'impact de la nutrition sur la survenue de certains cancers. Les facteurs nutritionnels et leurs métabolites ont des effets complexes sur la carcinogénèse en induisant des lésions génétiques et des modifications épigénétiques, ou encore en agissant sur la multiplication cellulaire et les phénomènes d'apoptose. Certains aliments ont un risque carcinogène convaincant (viandes rouges, alcool, sel et aliments salés), d'autres ont un risque probable (charcuterie et viandes transformées...) ou possible (graisses animales saturées, sucre, maté, aliments cuits à température excessive ou directement sur flamme...). L'obésité également est un facteur de risque de certains cancers.

Source de facteurs carcinogènes et protecteurs, l'alimentation représente avec l'activité physique des éléments comportementaux sur lesquels il est possible d'agir pour diminuer l'incidence des cancers, cela par l'encouragement d'une alimentation équilibrée et diversifiée ainsi que l'adoption d'un mode de vie actif.

D'un point de vue microbiologique, les aliments et l'eau de boisson peuvent être également le vecteur de nombreux microorganismes à l'origine d'infections survenant parfois sur un mode épidémique. Malgré l'approvisionnement adéquat en eau potable, les normes d'hygiène satisfaisantes et l'utilisation de techniques modernes de conservation des aliments dans les pays développés ou en voie de développement, les infections d'origine alimentaires demeurent un problème de santé publique. Parmi les infections bactériennes, quatre agents prédominent largement et présentent une tendance inquiétante à résister aux antibiotiques : *Salmonella*, *Campylobacters*, *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines et *Listeria monocytogenes*, concernant les virus entériques les principaux et les plus inquiétants sont les *Norovirus* et le virus de l'hépatite A, transmis essentiellement par la consommation d'aliments sans cuisson préalable notamment les coquillages, quant aux infections parasitaires (cyclospore, toxoplasmose, amœbose, giardiase, cryptosporidiose, et autres), elles sont dues essentiellement à la contamination fécale de l'eau et des végétaux.

L'hygiène personnelle et collective, la cuisson adéquate des aliments, l'utilisation d'eau potable et l'éducation du consommateur et du personnel de restauration restent les principales mesures préventives visant à réduire la contamination infectieuse des denrées alimentaires.

Avec les échanges internationaux de denrées alimentaires, et dans le cadre de la sécurité alimentaire, le défi serait de prévenir l'importation de maladies via les aliments, toutefois comme dans d'autres domaines, il est difficile de garantir un risque zéro.

Le rôle des médecins est de diffuser auprès de la population les recommandations de santé publique élaborées par les autorités sanitaires.



Résumés

Résumé

Titre : Les aliments favorisant le cancer et certaines maladies infectieuses

Auteur : Sarah SLIMANI

Directeur de thèse : Pr. Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Aliments, Cancer, Contamination alimentaire, Facteurs de risque, Infection, Prévention nutritionnelle

Le fardeau mondial du cancer continue à s'alourdir entraînant une mortalité croissante dans les populations. À côté des facteurs de risque génétiques et épigénétiques, la nutrition intervient dans la carcinogénèse à plusieurs niveaux, soit directement sur la cellule, soit indirectement en modulant le métabolisme des agents carcinogènes, l'environnement biochimique ou hormonal de la cellule voire les mécanismes de défense de l'organisme. Cela implique des modifications d'activités enzymatiques ou de l'expression des gènes. Des études épidémiologiques montrent des associations entre la consommation de certains aliments et la survenue de cancers, comme les viandes rouges et transformées, l'alcool, les graisses, le sel, le sucre et les compléments alimentaires à base de β -carotène. Des substances néoformées par la cuisson excessive ou le fumage des aliments sont incriminés également.

En plus de son implication dans la carcinogénèse, l'alimentation peut être, avec l'eau de boisson, le vecteur de divers agents pathogènes bactériens, viraux ou parasitaires. Les intoxications alimentaires sont des problèmes de santé publique affectant beaucoup d'individus et causant énormément de décès. L'industrialisation alimentaire, la consommation d'aliments prêts-à-servir, la globalisation des marchés et l'hygiène défectueuse sont les principales causes de contamination alimentaire.

La prévention nutritionnelle, basée sur la consommation de fruits et légumes, légumineuses et glucides complexes peu transformés aurait un effet protecteur contre le cancer. De même, l'éducation du consommateur, le contrôle de la production, transformation et service des aliments diminuent les risques de contamination infectieuse.

Abstract

Title: Foods that promote cancer and some infectious diseases

Author: Sarah SLIMANI

Supervisor: Pr. SEKHSOKH Yassine

Key words: Food, Cancer, Food contamination, Risk factors, Infection, Nutritional prevention

The global burden of cancer continues to increase, leading to increasing mortality in populations. Besides genetic and epigenetic risk factors, nutrition intervenes in carcinogenesis at several levels, either directly on the cell, or indirectly by modulating the metabolism of carcinogenic agents, the biochemical or hormonal environment of the cell or even the defense mechanisms of the body. This involves changes in enzyme activities or gene expression. Epidemiological studies show associations between the consumption of certain foods and the occurrence of cancers, such as red and processed meats, alcohol, fats, salt, sugar and dietary supplements based on β -carotene. Substances newly formed by overcooking or smoking food are also criminalized.

In addition to its involvement in carcinogenesis, food can be, along with drinking water, the vector of various bacterial, viral or parasitic pathogens. Food poisoning is a public health problem that affects many people and causes enormous death. Food industrialization, consumption of ready-to-eat foods, globalization of markets and poor hygiene are the main causes of food contamination.

Nutritional prevention, based on the consumption of fruits and vegetables, legumes and little processed complex carbohydrates would have a protective effect against cancer. Likewise, consumer education, control of food production, processing and service reduce the risk of infectious contamination.

ملخص

العنوان: الأظعمة المعززة للسرطان وبعض الأمراض

المؤلف: سارة السليمانى

الأستاذ المشرف: سخسوخ ياسين

الكلمات المفتاحية: الأظعمة، السرطان، تلوث الطعام، عوامل الخطر، التعفّنات، الوقاية الغذائية

يستمر عبء السرطان العالمى فى الزيادة ، مما يؤدى إلى ارتفاع معدل الوفيات بين السكان. إلى جانب عوامل الخطر الوراثية والجينية ، تتدخل التغذية فى التسرطن على عدة مستويات ، إما تؤثر مباشرة على الخلية ، أو بشكل غير مباشر من خلال تعديل استقلاب العوامل المسببة للسرطان ، و البيئة الكيميائية أو الهرمونية للخلية أو حتى آليات الدفاع عن الجسم. وهذا يعتمد على تغييرات فى أنشطة الأنزيمات أو التعبير الجيني . تُظهر الدراسات الوبائية وجود ارتباط بين استهلاك فئة من الأظعمة و ظهور بعض أنواع السرطان ، مثل اللحوم الحمراء والمعالجة والكحول والدهون والملح والسكر والمكملات الغذائية المحتوية على بيتا كاروتين. المواد التى تشكلت حديثاً عن طريق الإفراط فى طهي الطعام أو تدخين الطعام يتم تجريمها أيضاً.

بالإضافة إلى مشاركته فى التسرطن ، يمكن أن يكون الغذاء ، إلى جانب مياه الشرب ، ناقلاً لمسببات الأمراض التعفنبة البكتيرية أو الفيروسية أو الطفيلية المختلفة. التسمم الغذائى هو مشكلة صحية عامة تؤثر على كثير من الناس وتتسبب فى عدة وفيات. الأسباب الرئيسية لتلوث الأغذية هى تصنيع الأغذية واستهلاك الأظعمة الجاهزة للأكل وعولمة الأسواق وضعف النظافة.

الوقاية الغذائية ، القائمة على استهلاك الفواكه والخضروات والبقوليات والكربوهيدرات المعقدة التى تتم معالجتها بشكل بسيط ، تساهم فى الوقاية من السرطان. وبالمثل ، فإن تثقيف المستهلك ، ومراقبة إنتاج الأغذية وتصنيعها وتقديمها تقلل من خطر التلوث الغذائى التعفنبي.



Bibliographie et webographie



- [1]. Centre international de Recherche sur le Cancer [consulté le 13/01/2019]. Disponible sur l'URL: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf.
- [2]. Lacave R LC, Robert J. Transformation cellulaire maligne. John Libbey Eurotext. 2004;91:81-5.
- [3]. Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a global perspective. The World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2007.
- [4]. J.L. Flandrin MM. Histoire de l'alimentation. Fayard ed.
- [5]. Antoine Bruneau M-T, AnneChristineJoly , HarrySokol Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? 2017.
- [6]. Lyra A FS, Rolny P, Wettergren Y, Lahtinen SJ, et al. Comparison of bacterial quantities in left and right colon biopsies and faeces. *World J Gastroenterol*. 2012; 4404–11.
- [7]. Landman C QE. Le microbiote intestinal :description, rôle et implications physiopathologiques. *Rev Med Intern*. 2016;37:418–23.
- [8]. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569-73.
- [9]. Pierre-Henri DUEE MG, P.LATINO-MARTEL, N. LATRUFFE, N. PECOLLO. Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers. ANSES, 2011.
- [10]. HAS. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2008.
- [11]. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr*. 2004;92(1):105-11.
- [12]. Schlienger J-L. Nutrition clinique pratique 2018.
- [13]. Duee P GM, Latino-Martel P, Latruffe N, Pecollo N. Nutrition et cancer, Légitimité des recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers. Rapport d'expertise. 2011.
- [14]. Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(1):46-54.
- [15]. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):27-36.
- [16]. Jallepalli PV, Lengauer C. Chromosome segregation and cancer: cutting through the mystery. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(2):109-17.
- [17]. Hamelin R CA, Colas C, El Bchiri J, Mercier D, Schreurs A, Simon V, Svrcek M , Zaanani A, Borie C, Buhard O, Capel E, Zouali H, Praz F, Muleris M, Fléjou J, Duval A Conséquences cliniques et moléculaires de l'instabilité des microsatellites dans les cancers humains. *Bulletin du cancer*. 2008;95:121-32.

- [18]. Berdasco M, Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *Dev Cell*. 2010;19(5):698-711.
- [19]. Tycko B. Epigenetic gene silencing in cancer. *J Clin Invest*. 2000;105(4):401-7.
- [20]. Bièche I. Biologie moléculaire des cancers. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2004;19(1):13-22.
- [21]. Lima SC, Hernandez-Vargas H, Herceg Z. Epigenetic signatures in cancer: Implications for the control of cancer in the clinic. *Curr Opin Mol Ther*. 2010;12(3):316-24.
- [22]. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(10):1397-421.
- [23]. Ferguson LR, Philpott M, Karunasinghe N. Dietary cancer and prevention using antimutagens. *Toxicology*. 2004;198(1-3):147-59.
- [24]. Trosko JE, Chang CC. Mechanism of up-regulated gap junctional intercellular communication during chemoprevention and chemotherapy of cancer. *Mutat Res*. 2001;480-481:219-29.
- [25]. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007;98 Suppl 1:S29-35.
- [26]. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(9):1105-27.
- [27]. Milner JA. Preclinical perspectives on garlic and cancer. *J Nutr*. 2006;136(3 Suppl):827s-31s.
- [28]. Coughtrie MW, Johnston LE. Interactions between dietary chemicals and human sulfotransferases-molecular mechanisms and clinical significance. *Drug Metab Dispos*. 2001;29(4 Pt 2):522-8.
- [29]. Vaidyanathan JB, Walle T. Glucuronidation and sulfation of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human and rat enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(8):897-903.
- [30]. Mesia-Vela S, Kauffman FC. Inhibition of rat liver sulfotransferases SULT1A1 and SULT2A1 and glucuronosyltransferase by dietary flavonoids. *Xenobiotica*. 2003;33(12):1211-20.
- [31]. Chen C, Kong AN. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(6):318-26.
- [32]. Lachenmeier DW, Sohnius EM. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(8):2903-11.

- [33]. Montgomery BA MJ, Chen JJ, Desai VG, McGarrity L, Morris SM, et al. Mutagenicity of food-derived carcinogens and the effect of antioxidant vitamins. *Nutri Cancer*. 2002;43:103-10.
- [34]. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(6):473-86.
- [35]. Besaratinia A, Pfeifer GP. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutat Res*. 2005;580(1-2):31-40.
- [36]. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(8):601-14.
- [37]. Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(4):511-9.
- [38]. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. *Carcinogenesis*. 2007;28(2):233-9.
- [39]. Mouria M, Gukovskaya AS, Jung Y, Buechler P, Hines OJ, Reber HA, et al. Food-derived polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis. *Int J Cancer*. 2002;98(5):761-9.
- [40]. Mertens-Talcott SU, Percival SS. Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. *Cancer Lett*. 2005;218(2):141-51.
- [41]. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*. 2004;26(1):21-8.
- [42]. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002;132(11 Suppl):3456s-64s.
- [43]. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res*. 2001;61(13):5045-50.
- [44]. Rose DP, Connolly JM. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids. *Nutr Cancer*. 2000;37(2):119-27.
- [45]. Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Weight control and breast cancer prevention: are the effects of reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure? *J Nutr*. 2004;134(12 Suppl):3407s-11s.
- [46]. Bailey AP, Shparago M, Gu JW. Exercise increases soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) in circulation of healthy volunteers. *Med Sci Monit*. 2006;12(2):Cr45-50.
- [47]. Yilmaz M, Christofori G, Lehembre F. Distinct mechanisms of tumor invasion and metastasis. *Trends Mol Med*. 2007;13(12):535-41.
- [48]. Hahn T, Szabo L, Gold M, Ramanathapuram L, Hurley LH, Akporiaye ET. Dietary administration of the proapoptotic vitamin E analogue alpha-tocopheryloxyacetic acid inhibits metastatic murine breast cancer. *Cancer Res*. 2006;66(19):9374-8.

- [49]. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1137-46.
- [50]. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301-23.
- [51]. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, van der Ven-Jongekrijg J, van der Meer JW. Reduced production of immunoregulatory cytokines in vitamin A- and zinc-deficient Indonesian infants. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(11):1498-504.
- [52]. Webb AL, Villamor E. Update: effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation on immune function. *Nutr Rev.* 2007;65(5):181-217.
- [53]. Hélène Sala un JT, Marina Vignot, Yacine Merrouche, Stéphane Vignot. Obésité et cancer. *Bulletin du cancer.* 2017;104(1):30-41.
- [54]. Van Kruijsdijk RC, Van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(10):2569-78.
- [55]. Bell JA, Hamer M, Batty GD, Singh-Manoux A, Sabia S, Kivimaki M. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults: 20-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):871-3.
- [56]. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):530-42.
- [57]. Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(10):2416-29.
- [58]. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1102-7.
- [59]. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer.* 2006;106(11):2376-81.
- [60]. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1688-94.
- [61]. International Agency for Research on Cancer WHO. 2018 [consulté le 08/02/2020/]. Disponible sur l'URL: <http://gco.iarc.fr/>.
- [62]. World Cancer Research Fund N. Alimentation, Nutrition et Prévention des Cancers, une Perspective Mondiale. 2009.
- [63]. L. Lafay RA. Alimentation et cancer colorectal. *Cahiers de nutrition et de di et e.* 2015:262-70.

- [64]. World Cancer Research Fund AIfC. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. 2011.
- [65]. Ollberding NJ, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L. Meat consumption, heterocyclic amines and colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer*. 2012;131(7):E1125-33.
- [66]. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010;70(6):2406-14.
- [67]. Bingham SA, Hughes R, Cross AJ. Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J Nutr*. 2002;132(11 Suppl):3522s-5s.
- [68]. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res*. 2003;63(10):2358-60.
- [69]. Joosen AM, Kuhnle GG, Aspinall SM, Barrow TM, Lecommandeur E, Azqueta A, et al. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):1402-7.
- [70]. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44(1):44-55.
- [71]. zur Hausen H. Red meat consumption and cancer: reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(11):2475-83.
- [72]. Réseau National Alimentation Cancer Recherche INdC. Alcool et risque de cancers. État des lieux des données scientifiques et recommandations de Santé Publique. 2007.
- [73]. Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. 2003;14(9):897-906.
- [74]. Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*. 2006;17(6):759-70.
- [75]. Thiebaut AC, Clavel-Chapelon F. [Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-Epic cohort]. *Bull Cancer*. 2001;88(10):954-8.
- [76]. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(24):1767-76.
- [77]. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2253-9.
- [78]. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Flatt SW, Kealey S, Gold EB, et al. Dietary change and reduced breast cancer events among women without hot flashes after treatment of

- early-stage breast cancer: subgroup analysis of the Women's Healthy Eating and Living Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1565s-71s.
- [79]. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):72-81.
- [80]. S. Ammor AB, A. Hubert et M. Cherkaoui. Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhino-pharynx dans la région de Marrakech. 2001.
- [81]. Terry PD, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Glycemic load, carbohydrate intake, and risk of colorectal cancer in women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(12):914-6.
- [82]. H. Bihan SC. Épidémiologie: sucre et santé. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2010:515-20.
- [83]. Schlienger J-L. Aliments et santé. *Diététique en Pratique Médicale Courante.* 2017:312-21.
- [84]. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):559s-69s.
- [85]. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-42.
- [86]. Arab L, Steck-Scott S, Bowen P. Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: defenders, aggressors, or passive bystanders? *Epidemiol Rev.* 2001;23(2):211-30.
- [87]. Greenwald P. Beta-carotene and lung cancer: a lesson for future chemoprevention investigations? *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(1):E1.
- [88]. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *Jama.* 2003;290(4):476-85.
- [89]. Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC Study, Finland). *Cancer Causes Control.* 2002;13(7):617-23.
- [90]. Coumoul X. Contaminants alimentaires et le risque de cancer. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2016:104-10.
- [91]. Cariou R, Marchand P, Venisseau A, Brosseaud A, Bertrand D, Qannari el M, et al. Prediction of the PCDD/F and dl-PCB 2005-WHO-TEQ content based on the contribution of six congeners: toward a new screening approach for fish samples? *Environ Pollut.* 2010;158(3):941-7.
- [92]. Marchand P, Cariou R, Venisseau A, Brosseaud A, Antignac JP, Le Bizec B. Predicting PCDD/F and dioxin-like PCB contamination levels in bovine edible tissues from in vivo sampling. *Chemosphere.* 2010;80(6):634-40.

- [93]. Malisch R, Kotz A. Dioxins and PCBs in feed and food--review from European perspective. *Sci Total Environ.* 2014;491-492:2-10.
- [94]. Mourier B, Desmet M, Van Metre PC, Mahler BJ, Perrodin Y, Roux G, et al. Historical records, sources, and spatial trends of PCBs along the Rhone River (France). *Sci Total Environ.* 2014;476-477:568-76.
- [95]. Wu F, Groopman JD, Pestka JJ. Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2014;5:351-72.
- [96]. Ewence A, Brescia S, Johnson I, Rumsby PC. An approach to the identification and regulation of endocrine disrupting pesticides. *Food Chem Toxicol.* 2015;78:214-20.
- [97]. C. de Jaeger EV, N. Fraoucene, P. Cherin. Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. *Médecine et Longévité.* 2012;4:75-92.
- [98]. Saito E, Tanaka N, Miyazaki A, Tsuzaki M. Concentration and particle size distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons formed by thermal cooking. *Food Chem.* 2014;153:285-91.
- [99]. Arvanitoyannis IS, Dionisopoulou N. Acrylamide: formation, occurrence in food products, detection methods, and legislation. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(6):708-33.
- [100]. OMS. Les maladies liées à l'eau 2001 [consulté le 10/02/2020/]. Disponible sur l'URL: https://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/arsenicosis/fr/.
- [101]. International Agency for Research on Cancer WHO. Coffee, mate and very hot beverages. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2016;116.
- [102]. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1271:37-43.
- [103]. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):36-46.
- [104]. Krempf M. Cancer et obésité. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2011;5(1):19-22.
- [105]. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
- [106]. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
- [107]. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev.* 2007;29:88-97.

- [108]. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
- [109]. Schlienger J-L. *Nutrition Clinique Pratique, chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée*. 2018;303-26.
- [110]. Panisset J-C DE, Doucet-Leduc H Contamination alimentaire. *Environnement et santé publique- Fondements et pratiques*. 2003;369-95.
- [111]. Buisson Y, Marie JL, Davoust B. These infectious diseases imported with food. *Bull Soc Pathol Exot*. 2008;101(4):343-7.
- [112]. Frédérique GUILBOT PC, Joël CROCIANI, Christophe DUFOUR. Salmonella : Données françaises et européennes sur les produits alimentaires. *Industries Alimentaires et Agricoles*. 2012;2-10.
- [113]. Weill F-X. Salmonella : épidémiologie, typage et résistance aux antibiotiques. *Revue francophone des laboratoires*. 2008;38(400):37-47.
- [114]. R. ASMAI RT, H. KARIB, B. BOUCHARIF, K. ES-SOUCRATTI, H. EN-NASSIRI. *Campylobacter spp. dans les produits alimentaires d'origine animale*. *Rev Mar Sci Agron Vét*. 2019;7(3):463-71.
- [115]. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9464):1073-86.
- [116]. Hubert Brugère FA, Patricia Mariani-Kurkdjian , Lisa A. King , Estelle Loukiadis E. coli producteurs de shigatoxines (STEC) : définitions, virulence et propriétés des souches entérohémorragiques (EHEC). *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation /Spécial Risques alimentaires microbiologiques*. 2012;50:23-8.
- [117]. O'Loughlin EV, Robins-Browne RM. Effect of Shiga toxin and Shiga-like toxins on eukaryotic cells. *Microbes Infect*. 2001;3(6):493-507.
- [118]. Caroline Charlier-Woerther AL, Olivier Lortholary, Marc Lecuit. Listériose, une infection d'origine alimentaire rare mais grave. *La Revue du praticien*. 2009;59(7):905-11.
- [119]. Gandhi M, Chikindas ML. *Listeria*: A foodborne pathogen that knows how to survive. *Int J Food Microbiol*. 2007;113(1):1-15.
- [120]. Le Monnier A, Leclercq A. [*Listeria* and listeriosis: from farm to fork]. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57(1):17-22.
- [121]. Thierry Morin BP. Virus entériques : connaissances actuelles et moyens de maîtrise dans l'industrie agro-alimentaire. *Bull Acad Vét France*. 2008;161(2):111-8.
- [122]. Alexis de Rougemont KA-B, Gaël Belliot , Pierre Pothier. Actualités sur les norovirus. *Med Sci (Paris)*. 2010;26(1):73-8.
- [123]. Nicolas Boudaud CG. Évaluation du danger viral dans les matrices alimentaires. *Bull Epidemiol Santé Anim Aliment*. 2015;68:26-30.

- [124]. Mäde D, Trübner, K., Neubert, E., Höhne, M., Johne, R. Detection and Typing of Norovirus from Frozen Strawberries Involved in a Large-Scale Gastroenteritis Outbreak in Germany. *Food Environ Virol.* 2013;5(3):162-8.
- [125]. Hall AJ, Wikswo ME, Manikonda K, Roberts VA, Yoder JS, Gould LH. Acute gastroenteritis surveillance through the National Outbreak Reporting System, United States. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(8):1305-9.
- [126]. Bultel C, L.Grimault. Bilan des connaissances relatives aux virus transmissibles à l'homme par voie orale. 2007:51-69.
- [127]. Amon JJ, Devasia R, Xia G, Nainan OV, Hall S, Lawson B, et al. Molecular epidemiology of foodborne hepatitis a outbreaks in the United States, 2003. *J Infect Dis.* 2005;192(8):1323-30.
- [128]. A.-M.Roque-Afonso VM, E.Dussaix. Le virus de l'hépatite A : actualités. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2006;21(4):202-9.
- [129]. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* 2008;48(3):494-503.
- [130]. N. Pavio, A. Lunazzi, El. Barnaud, J. Bouquet, Rogée S. Hépatite E: nouvelles connaissances du côté animal. *Bulletin épidémiologique - Spécial zoonoses.* 2010;38:22-3.
- [131]. Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res.* 2010;41(6):46.
- [132]. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003;362(9381):371-3.
- [133]. Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1958-60.
- [134]. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol.* 2007;88(Pt 3):912-7.
- [135]. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010;202(6):825-34.
- [136]. Mougeot G. Infections à protozoaires et environnement. *Revue Française des Laboratoires.* 2001;2001(336):25-31.
- [137]. Carne B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4037-44.
- [138]. S.Picot. Digestive parasitosis: giardiasis taeniasis, ascariasis, enterobiasis, amoebiasis, hydatidosis. *La Revue du praticien.* 2013;63(2):253-8.

- [139]. Boireau P, Vallee I, Roman T, Perret C, Mingyuan L, Gamble HR, et al. Trichinella in horses: a low frequency infection with high human risk. *Vet Parasitol.* 2000;93(3-4):309-20.
- [140]. Cuperlovic K, Djordjevic M, Pavlovic S. Re-emergence of trichinellosis in southeastern Europe due to political and economic changes. *Vet Parasitol.* 2005;132(1-2):159-66.
- [141]. DL Moore ScdpS, Comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Les infections d'origine alimentaire. *Paediatrics & Child Health.* November 2008;13(9):785–8.
- [142]. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Alles B, Seconda L, Latino-Martel P, et al. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Sante Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1597-606.
- [143]. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, Roddam AW, Reeves GK, Green J, et al. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2321-6.

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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعل صحة مريضى هدفي 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 ومقسمبشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

رقم الأطروحة : 368

سنة : 2021

الأطعمة المعززة للسرطان وبعض الأمراض التعفنفة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السفءة سارة السلفماني

المزءاءة في 03 أبريل 1994 بالرباط

من المءرسة الملكية لمصلءة الصءة العسكرفة- الرباط

لنفل شهاءة

ءكءور فف الطب

الءءماماء الأساسية: الأءعمة- السرطان - ءلوء الطعم- عوامل الءطر - ءءفنفاء - الوقاءة الءءائفة.

أءماء لءنة ءءكم:

مشرف
مشرف
عضو
عضو

رئفس
السفء زوهءف مفمون
أسءاءفبعلم الأءفاء الءففة
الهرفء سءسوء فاسفن
أسءاءفبعلم الأءفاء الءففة
السفء ءوزف أءمء
أسءاءفف طب الأءفال
السفءة الشاءلف مرفاءة
أسءاءةفف علم الأءفاء الءففة
السفءة طلال سفءة
أسءاءة فبعلم الكمفاء الإءفائفة