

MISE AU POINT

Nutrition et cancer colorectal

Nutrition and colorectal cancer

Sophie Morois¹, Marie-Christine Boutron-Ruault²

1. INSERM, CESP Centre de Recherche en Épidémiologie and Santé des Populations, UMRS 1018, Équipe 9, Institut Gustave Roussy, F-94805 Villejuif

2. Université Paris-Sud, UMRS 1018, Espace Maurice Tubiana, 114 rue Édouard Vaillant, F-94805 Villejuif
boutron@igr.fr

■ Résumé

Malgré les progrès de la prévention et du dépistage, ayant permis une réduction de la mortalité due au cancer colorectal, celui-ci tue encore près de 17 500 personnes par an en France. En termes d'incidence, c'est le deuxième cancer chez la femme et le troisième chez l'homme et il est responsable de coûts humains et financiers majeurs. L'alimentation étant la principale cause modifiable identifiée, la connaissance par le corps médical et la population, des facteurs de risque nutritionnels et des moyens de prévention est essentielle. Nous résumerons ces principaux

facteurs de risque à la lumière des revues systématiques et métaanalyses récentes de la littérature, en particulier celle du World Cancer Research Fund et de l'American Institute for Cancer Research mise à jour en 2010. Nous aborderons successivement les facteurs anthropométriques et l'activité physique, les facteurs nutritionnels associés à un risque accru de cancer colorectal et ceux associés à une diminution de risque, pour finir sur une vision plus macroscopique de l'alimentation avec les typologies alimentaires.

Mots-clés

Cancer colorectal ; Nutrition ; Prévention ; Épidémiologie ; Facteurs de risque

■ Abstract

Although efforts have been made to prevent and screen for colorectal cancer, approximately 17,500 French people die from this cancer every year. In terms of incidence, colorectal cancer is the second most common cancer in women and the third in men, thus generating high human and financial costs. Nutrition is the main known modifiable cause of colorectal cancer and knowledge of nutritional risk factors and of prevention strategies by the general population and by physicians is a crucial point. We

summarized the main nutritional risk factors for colorectal cancer based on recent literature reviews or meta-analyses, especially those of the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research updated in 2010. We will successively consider anthropometry and physical activity, nutritional factors associated with an increased or a decreased risk of colorectal cancer, and finally a macroscopic vision of nutrition consisting of dietary patterns.

Keywords

Colorectal cancer; Nutrition; Prevention; Epidemiology; Risk factors

■ Introduction

En France, le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes et le troisième chez les hommes. En termes de mortalité par cancer en France, il occupe également

le deuxième rang chez les femmes et le troisième chez les hommes [1]. Si de gros progrès ont été faits dans la prévention, essentiellement par le biais de la polypectomie, du dépistage précoce et des thérapies adjuvantes, la mortalité est encore aujourd'hui relativement élevée puisque la survie à 5 ans de

cancer colorectal a été estimée à 55 % chez les hommes et 57 % chez les femmes [2]. L'amélioration de la prévention primaire du cancer colorectal au travers des facteurs de risque modifiables reste donc très importante. Par ailleurs, l'épidémiologie met en évidence des caractéristiques en partie différentes des trois localisations de ce cancer, côlon droit, côlon gauche et rectum. Les taux d'incidence et de mortalité des cancers colorectaux diffèrent selon le site, avec des sex-ratios homme/femme de l'ordre de 1 pour le côlon droit, entre 1,3 et 1,5 pour le côlon gauche et entre 1,5 et 2 pour le rectum selon les populations [3-5]. De récents travaux moléculaires ont mis en évidence plusieurs voies de cancérogénèse, dont l'importance respective diffère le long du cadre colorectal [6]. Ces éléments laissent penser qu'il ne faut plus considérer le cancer colorectal comme une entité homogène, et que les facteurs de risque sont au moins partiellement différents selon le site du cancer.

Dans un rapport de 2009, il a été estimé qu'environ 45 % des cancers colorectaux pourraient être évités par une alimentation, une activité physique et une corpulence optimisées, dans des pays tels que les États-Unis ou le Royaume-Uni qui ont des modes de vie assez proches du nôtre [7]. Ces trois composantes sont considérées comme complémentaires ; en effet, l'activité physique et l'alimentation déterminent l'équilibre de la balance énergétique ainsi que la corpulence. De plus, il existe un intérêt croissant du public vis-à-vis de la nutrition, notamment en ce qui concerne la prévention des cancers ou leur pronostic, mais des informations souvent mal documentées circulent. Il importe donc que le corps médical ait une bonne connaissance des facteurs solidement établis afin de fournir des conseils aux sujets en bonne santé, à ceux à haut risque, voire aux patients déjà atteints de cancer.

De nombreuses études épidémiologiques ont analysé les relations entre nutrition et risque de tumeurs colorectales. Un premier rapport d'évaluation de la littérature sur les relations entre nutrition et cancer avait été publié en 1997 par le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) ; des règles ont été établies pour classer les associations entre les divers facteurs étudiés et le risque de cancer en : convaincantes, probables ou limitées. Ses conclusions ont été mises à jour en 2007 dans un deuxième rapport [8] qui a pris en compte les publications parues entre 1997 et 2007. La différence majeure entre ces deux rapports est la place croissante prise par les études prospectives, tandis que le premier rapport était essentiellement basé sur des études cas-témoin. Le niveau de preuve associé aux facteurs mis en évidence dans le premier rapport a été diminué pour la majorité d'entre eux ; ceci est essentiellement dû à la prise en compte des études prospectives pour lesquelles les associations étaient en général plus faibles qu'avec les études cas-témoin. Les conclusions de ce deuxième rapport sont mises à jour régulièrement, et une mise à jour concernant le cancer colorectal a été publiée en 2010. Cette synthèse s'appuiera donc beaucoup sur le rapport de 2007 et de 2010.

■ Les niveaux de preuve (rapport du WCRF/AICR)

Les niveaux de preuves des relations entre facteurs nutritionnels et cancer colorectal ont été établis à partir de différents critères. Ceux-ci incluent le nombre d'études disponibles, la variété du type d'études (cas-témoins ou/et cohortes), l'homogénéité entre études, l'existence de relation dose-effet, la qualité des études et la cohérence biologique.

Les résultats de la mise à jour du deuxième rapport sont présentés dans le tableau 1. Les associations convaincantes comprennent l'activité physique et les aliments contenant des fibres (facteurs associés à une diminution de risque) et la viande rouge, la charcuterie, les boissons alcoolisées (pour les hommes), la corpulence, l'obésité abdominale et la taille adulte (augmentation de risque). Les associations probables concernent l'ail, le lait et le calcium (diminution de risque) et les boissons alcoolisées pour les femmes (augmentation de risque). En revanche, les preuves sont limitées pour les fruits, les légumes, les aliments contenant des folates ou du sélénium, le poisson, les aliments contenant de la vitamine D, le sélénium, les aliments contenant du fer, le fromage, les aliments contenant des graisses animales ou les aliments sucrés. Les études sur les lésions précancéreuses que sont les adénomes, sont moins abondantes mais ont généralement rapporté des associations similaires à celles décrites pour les cancers [9-12]. Les paragraphes suivants détailleront ces résultats regroupés par groupes d'aliments, en incluant une présentation des mécanismes envisagés pour les niveaux de preuve : convaincant et probable.

■ Anthropométrie et activité physique

Épidémiologie

■ Anthropométrie

Un IMC élevé est associé à une augmentation convaincante de risque de cancers colorectaux [13]. Cependant, l'association est assez faible avec une augmentation de risque de 3 % seulement par kg/m² supplémentaire. Depuis 2007, 5 métaanalyses ont été publiées sur ce sujet [14-18], avec des conclusions similaires à celles du rapport du WCRF et de l'AICR. Cependant, le risque associé à l'obésité ou au surpoids est plus élevé chez les hommes que chez les femmes et pour les cancers du côlon que pour ceux du rectum.

Les conclusions du rapport du WCRF et de l'AICR [13], ainsi que celles des métaanalyses récentes [14,16,17], sont également en faveur d'une association positive convaincante entre obésité abdominale (tour de taille ou ratio tour de taille/tour de hanches (RTH) et risque de cancer, plus marquée pour le côlon et chez les hommes.

Par ailleurs, quelques études suggèrent que l'évolution du poids au cours de la vie, le surpoids à l'adolescence ou chez le jeune adulte, ainsi que la prise de poids à l'âge adulte, sont associés à une augmentation de risque de cancers colorectaux [19-22].

Tableau 1. Niveaux de preuves des associations entre alimentation, anthropométrie, activité physique et le risque de cancer colorectal (d'après la mise à jour du 2^e rapport du WCRF et de l'AICR [13])

Niveau de preuve	Diminution de risque	Augmentation de risque
Convaincant	Activité physique (côlon)	Viande rouge
	Aliments contenant des fibres	Charcuterie
		Boissons alcoolisées (hommes)
		Corpulence
Probable	Ail	Obésité abdominale
	Lait	Taille adulte
	Calcium	Boissons alcoolisées (femmes)
Limité – suggestif	Fruits	Aliments contenant du fer
	Légumes	Fromage
	Aliments contenant des folates	Aliments contenant des graisses animales
	Aliments contenant du sélénium	Aliments sucrés
	Poisson	
	Aliments contenant de la vitamine D	
Limité – pas de conclusion	Sélénium	
	Céréales – Pommes de terre – Volaille – Fruits de mer – Autres produits laitiers – Graisses totales – Composition en acides gras – Cholestérol - Sucre (sucrose) – Café – Thé – Caféine – Glucides totaux – Amidon – Vitamine A – Rétinol – Vitamine C – Vitamine E – Compléments en multivitamines – Source de calcium non laitiers – Beta-carotène – Alpha-carotène – Lycopène – Fréquence de consommation de viande – Consommation énergétique	

Une grande taille adulte est également associée de manière convaincante à une augmentation de risque de cancer colorectal d'après les conclusions du rapport WCRF/AICR [13]. Les différentes composantes que sont la longueur des jambes et la longueur du tronc (mesurée par la taille assise) permettent de comprendre l'effet des expositions à différents moments de la vie. En effet, la longueur des jambes refléterait l'influence de l'environnement pré-pubertaire sur la croissance, et le fait d'avoir de petites jambes serait donc associé au fait d'avoir subi des événements défavorables dans ses premières années [23]. Une longueur de tronc importante serait le reflet d'une croissance pubertaire intense [24]. Malheureusement, seules trois études ont pris en compte ces mesures, à l'âge adulte ou dans l'enfance, en relation avec le risque de cancer colorectal, et les résultats sont le plus souvent non significatifs [25-27].

En résumé, si les relations entre corpulence, obésité abdominale et taille adulte et risque de cancer colorectal sont bien établies, certains aspects intéressants restent à préciser, notamment en ce qui concerne l'évolution du poids au cours de la vie ou les composantes de la taille. De plus, les résultats sont souvent moins marqués dans des populations féminines, ou en ce qui concerne les adénomes.

■ **Activité physique**

De nombreuses études ont mis en évidence une association inverse entre activité physique et risque de tumeurs colorectales, cette association ayant été considérée comme convaincante dans le rapport du WCRF et de l'AICR [13]. Cependant, les

résultats sont moins marqués pour le rectum que pour le côlon et pour les femmes que pour les hommes.

Une métaanalyse récente a estimé la diminution de risque de cancer du côlon à 24 % en comparant une activité physique importante à une activité physique faible ; en revanche, le type d'activité physique (occupationnelle ou récréationnelle) n'influencerait pas les résultats de manière significative [28].

Mécanismes

Deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer les associations observées entre corpulence élevée et risque de tumeurs colorectales. L'obésité, et particulièrement l'obésité abdominale, est liée à la résistance à l'insuline, à l'hyperinsulinisme et au développement du diabète de type 2, qui est lui-même associé à un risque accru de tumeurs colorectales. La première hypothèse met en jeu la résistance à l'insuline par un effet direct anti-apoptotique et mitogène de l'insuline sur la croissance tumorale, et un effet indirect via l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) [29,30]. La deuxième hypothèse fait intervenir une inflammation de bas grade induite par l'obésité [30]. Ces deux hypothèses sont liées puisque les cellules du tissu adipeux sécrètent des molécules pro-inflammatoires [30] pouvant induire une résistance à l'insuline [29, 30].

En ce qui concerne les associations entre la taille adulte et le risque de tumeurs colorectales, le rôle de l'IGF-1 a également été suggéré. En effet, le taux d'IGF-1 est associé à la croissance dans l'enfance, et les taux mesurés dans d'enfance ont été associés aux composantes de la taille [31].

Enfin, des périodes régulières d'activité physique modérée améliorent l'efficacité et la capacité métabolique du corps, avec un effet bénéfique sur la corpulence. De plus, l'activité physique pourrait diminuer le risque de cancer colorectal en réduisant l'inflammation, le taux d'insuline et la résistance à l'insuline.

■ Viandes et charcuteries, poisson et aliments contenant du fer

Épidémiologie

■ *Viandes et charcuteries*

La consommation élevée de viande rouge (viandes de boucherie, c'est-à-dire bœuf, porc, veau, mouton, et abats) et de charcuteries (plus précisément viandes fumées, séchées, de salaison ou avec ajout d'agents de conservation) est associée à une augmentation convaincante du risque de cancer colorectal d'après le rapport du WCRF et de l'AICR [13]. En revanche, les autres types de viandes (volaille, lapin) ne sont pas associés à un risque accru de cancer colorectal d'après une autre métaanalyse [32].

Les augmentations de risque de cancer colorectal associées à des augmentations de 100 g de la ration journalière de viande rouge fraîche, et 50 g de charcuteries ont été chiffrées à 17 % ; et 18 % respectivement [33]. L'association entre viande rouge (fraîche et charcuterie) est linéaire jusqu'à 140 g par jour puis semble atteindre un plateau. Les associations significatives ne concernaient que le côlon, et non le rectum, et étaient plus marquées chez les hommes que chez les femmes.

■ *Poisson*

La métaanalyse du WCRF et de l'AICR met en évidence un risque relatif non significatif de 0,88 (intervalle de confiance à 95 % = 0,74-1,06) par incrément de 100 g de poisson par jour [13]. Pourtant, la littérature sur le sujet est relativement abondante, mais les diverses études ont abouti à des résultats très divergents et ne permettent pas de conclure. Ceci pourrait peut-être s'expliquer en partie par la très grande diversité des poissons pris en compte et notamment la non distinction dans certaines études du poisson frais et du poisson de conserve (en boîte, en saumure ou fumé). Par exemple, dans une récente étude cas-témoins menée en Inde, la consommation de poisson frais était associée à une diminution de risque de cancer colorectal, alors que la consommation de poisson séché était associée à une augmentation de risque de ce cancer chez les hommes [34]. Dans l'étude européenne EPIC, la consommation de poisson était inversement et significativement associée au risque de cancer colorectal, l'association étant significative seulement pour le côlon distal et le rectum, avec une réduction de risque entre les consommateurs de plus de 80 g/j *versus* moins de 10 g/j de 30 % pour le côlon distal, et de 51 % pour le cancer du rectum [35].

■ *Aliments contenant du fer*

Les aliments contenant du fer regroupent essentiellement les abats, le foie et les viandes de boucherie. Si les poissons ou coquillages et certains produits végétaux comme les légumes

secs sont également de bons pourvoyeurs de fer, on distingue le fer non héminique du fer héminique, mieux absorbé mais source de réactions inflammatoires, contenu dans les produits animaux, surtout les viandes rouges et charcuteries.

L'association positive entre consommation de produits riches en fer et risque de cancer colorectal a été classée par le WCRF et l'AICR comme limitée – suggestive à cause d'un trop faible nombre d'études de cohorte sur le sujet et d'une hétérogénéité des résultats selon le sexe ou la localisation des tumeurs [13]. En effet, si une ancienne métaanalyse incluant les études cas-témoins ainsi qu'une étude de cohorte montrait une bonne concordance des études en faveur d'un effet significatif [36], de plus récentes études de cohortes ont mis en évidence des résultats plus contrastés et moins significatifs [37-40].

En ce qui concerne spécifiquement le fer héminique, une métaanalyse a chiffré la différence de risque de cancer du côlon à 18 % entre gros et faibles consommateurs [41]. Ces données sont à prendre avec prudence compte tenu de l'hétérogénéité des tables concernant la proportion de fer héminique dans les aliments.

Mécanismes

Divers mécanismes biologiques plausibles ont été proposés pour expliquer les associations observées avec la viande et les charcuteries. Une des hypothèses fait intervenir le mode de cuisson des viandes ; en effet, la cuisson à haute température produit des amines hétérocycliques qui auraient un effet potentiellement mutagène. Cependant, ce type de composés est aussi susceptible de se former au cours de la cuisson excessive de la volaille et l'hypothèse ne serait donc pas spécifique des viandes rouges ou charcuteries. Les conservateurs des charcuteries de type nitrite pourraient augmenter le risque de cancer colorectal par le biais de la formation intra-colique de nitrosamines. Il s'agit d'agents alkylants puissants, et des mutations du gène *ras* situé sur le chromosome 12, typiques de ce type d'alkylation ont été mises en évidence dans la moitié des cas de cancer colorectal.

Le fer héminique joue probablement un rôle important dans la cancérogenèse colorectale. D'une part, il est responsable de réactions d'oxydation (réaction de Fenton), avec création de radicaux libres. D'autre part, il joue le rôle de catalyseur dans la formation endogène de nitrosamines et d'aldéhydes cytotoxiques et génotoxiques par peroxydation lipidique [41].

■ Lait, fromage, calcium et vitamine D

Épidémiologie

■ *Lait et produits laitiers*

Le rapport du WCRF et de l'AICR a conclu à une association inverse probable entre consommation de laitages et risque de cancer colorectal [13].

Une analyse poolée de 10 cohortes [42] a mis en évidence une diminution de risque de cancer du côlon distal de 27 % et du rectum de 20 % chez les buveurs de plus de 250 g de lait par jour comparés à ceux buvant moins de 70 g/j. De même, une métaanalyse récente d'études prospectives [43] a mis en évidence une diminution de risque significative de 17 % par incrément de 400 g de produits laitiers par jour, et de 9 % par incrément de 200 g de lait, ces associations similaires dans les deux sexes étant limitées au côlon. La relation dose-effet pour le lait était non linéaire, avec une association inverse marquée pour les fortes consommations.

■ Fromage

À l'opposé du lait et des laitages fermentés frais comme le yaourt, le fromage a été associé à une augmentation de risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve limité [13].

■ Calcium et vitamine D

Le calcium et la vitamine D sont généralement considérés simultanément car la vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, tandis qu'un apport élevé en calcium intervient par rétrocontrôle sur l'hydroxylation en 1 de la 25(OH)D(3). D'autre part, si ces nutriments peuvent être apportés par l'alimentation (mais essentiellement l'exposition solaire pour la vitamine D), ils sont également fréquemment apportés par des compléments alimentaires. Or, les quantités apportées par compléments pouvant être très supérieures aux quantités alimentaires, il convient d'étudier séparément les effets des apports nutritionnels et par compléments alimentaires.

Concernant le calcium alimentaire, la métaanalyse du rapport du WCRF et de l'AICR a mis en évidence une diminution de risque de cancer colorectal de 6 % par incrément de 200 g/jour et a classé cette association comme probable [13], les associations étant significatives uniquement pour le cancer du côlon.

Pour la vitamine D alimentaire, l'association n'est considérée que comme limitée – suggestive car bien que disposant d'un grand nombre d'études de cohortes, celles-ci ont produit des résultats trop incohérents [13]. D'après une récente métaanalyse [44], la diminution de risque par incrément de 100 UI/jour serait de l'ordre de 5 %. Les résultats sont similaires lorsque l'on prend en compte les taux plasmatiques de vitamine D.

En ce qui concerne les compléments de vitamine D, les données de cohortes ou d'essais randomisés sont trop peu nombreuses. En effet, aucun essai n'a été mis en place spécifiquement sur les compléments en vitamine D et les études de cohorte aboutissaient généralement à des résultats non significatifs. D'autre part, l'essai WHI dans lequel une supplémentation en calcium et vitamine D a été testée n'a pas mis en évidence d'association significative [45].

En revanche, les données concernant les compléments alimentaires de calcium sont plus concluantes. Une analyse poolée datant de 2004 a montré une diminution significative de risque de cancer colorectal de 22 % en comparant les plus gros consommateurs de calcium (prise de compléments ou/et consommation

alimentaire élevée) aux plus faibles consommateurs ne prenant pas de compléments [42]. Cette association a donc été classée en probable.

Mécanismes

On considère généralement que l'effet du calcium expliquerait en grande partie les associations inverses entre consommation de lait et risque de cancer colorectal. En effet, le calcium favoriserait la différenciation et l'apoptose et inhiberait la croissance des cellules colorectales normales ou cancéreuses. Il peut également se lier aux acides biliaires et aux acides gras et ainsi empêcher les dommages que pourraient produire ces molécules sur la muqueuse intestinale. La vitamine D pourrait aussi avoir un rôle dans la mesure où elle conditionne l'absorption du calcium ; le polymorphisme du récepteur à la vitamine D pourrait moduler l'effet protecteur du calcium et de la vitamine D.

Enfin, une diminution de risque associée à certains produits laitiers comme les yaourts, indépendamment de l'apport en calcium, suggère un effet des bactéries lactiques (probiotiques) assez bien documenté sur le plan expérimental.

■ Aliments contenant des graisses

Épidémiologie

En ce qui concerne les matières grasses animales comme le lard, le beurre ou la crème, longtemps suspectés d'expliquer une part importante du risque élevé de cancer colorectal dans les pays occidentaux, le rapport du WCRF et de l'AICR a conclu à un nombre trop limité de preuves en faveur d'une augmentation de risque de cancer colorectal [13].

Une récente métaanalyse de 13 études prospectives n'a pas mis en évidence d'association significative entre consommation de graisses alimentaires et risque de cancer colorectal, qu'il s'agisse de graisses animales (Risque Relatif (RR) = 1,05 ; Intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) = 0,91-1,22) ou végétales (RR = 0,96 ; IC 95 % = 0,82-1,11) [46].

En ce qui concerne les acides gras trans, non synthétisés par le corps humain mais présents naturellement dans les graisses animales (viande ou produits laitiers) ou surtout via des procédés industriels dans les graisses végétales hydrogénées, ils sont suspectés d'augmenter le risque de divers cancers. Cependant, les résultats concernant le cancer colorectal sont assez divergents et ne permettent pas de conclure [47].

■ Fruits et légumes, ail et aliments contenant des folates ou des fibres

Épidémiologie

■ Fruits et légumes

Sous la dénomination de « fruits et légumes », ne sont pas comptées les pommes de terre, ou les légumineuses. L'association

inverse entre fruits et légumes et risque de cancer colorectal qui a semblé très établie pendant des décennies est actuellement plus controversée, et le niveau de preuve pour ces aliments était passé de convaincant en 1997 à seulement limité-suggestif en 2007. Ceci était essentiellement dû à la publication de plusieurs études de cohortes dont les résultats étaient beaucoup moins marqués que pour les études cas-témoins. La mise à jour du rapport de 2007, tenant compte des études les plus récentes n'a pas permis de relever ce niveau de preuves : en effet, la quantité d'informations disponibles est tout à fait suffisante, mais les résultats sont hétérogènes [13]. D'après une métaanalyse récente de 19 études prospectives [50], les associations seraient similaires pour la consommation de fruits ou de légumes. En effet, les risques relatifs entre catégories extrêmes, à la limite de la significativité statistique, sont de 0,92, 0,90, et 0,91 pour les fruits et légumes combinés, les fruits et les légumes respectivement. De plus, ces associations étaient restreintes au côlon et non linéaires, et ce serait essentiellement des consommations très faibles qui seraient délétères. Les données épidémiologiques sont limitées sur les effets de fruits et légumes spécifiques sur le risque de cancer colorectal, en dehors de l'ail, détaillé ci-dessous. L'étude européenne EPIC [51], qui bénéficie d'une très large variation de consommation de fruits et légumes, a mis en évidence une association inverse entre consommation de fruits et légumes et risque de cancer colorectal, en particulier une réduction de risque de cancer du côlon de 24 % entre quintiles extrêmes ; cette étude a mis en évidence une possible interaction avec le tabagisme, l'association étant inverse chez les non ou ex-fumeurs, tandis que la consommation de fruits et légumes ou de légumes seuls était associée à une augmentation de risque chez les fumeurs. Ces résultats sont à rapprocher de l'effet opposé du bêta-carotène chez les fumeurs et les non-fumeurs sur le risque de certains cancers liés au tabac.

I Ail

L'association inverse entre ail et cancer colorectal a été considérée comme probable dans le rapport WCRF/AICR [13]. Les études épidémiologiques sont assez peu nombreuses (2 cohortes et 6 cas-témoins), mais ont toutes mis en évidence des résultats cohérents bien que non significatifs. Cependant, les preuves d'un effet anticancéreux de l'ail chez l'animal ou par des études précliniques sont importantes [52], c'est pourquoi le niveau de preuve a été jugé probable.

I Aliments contenant des fibres

Le niveau de preuve de l'association inverse entre consommation de fibres (ou d'aliments riches en fibres) et le risque de cancer colorectal est le seul à avoir été augmenté entre le second rapport et la mise à jour récente ; ce niveau de preuve est passé de probable à convaincant [13]. D'après la mise à jour, la diminution de risque serait de l'ordre de 10 % par incrément de 10 g de fibres par jour. Cependant, cette association n'était significative que pour les cancers du côlon. L'ajustement sur la consommation de folates ne modifiait que de façon marginale les résultats décrits ci-dessus, renforçant la probabilité d'un effet propre des fibres. Une récente métaanalyse a de plus estimé les associations selon

le type de fibres considérées [53]. Les diminutions de risque les plus marquées étaient observées avec des consommations importantes de fibres de céréales ou de céréales complètes. Le risque relatif était également bas pour des consommations élevées de fibres de légumineuses, mais le nombre d'études et l'hétérogénéité entre ces études ne permettaient pas d'obtenir un résultat statistiquement significatif.

I Aliments contenant des folates

L'association inverse entre consommation d'aliments riches en folates et risque de cancer colorectal a été considérée comme présentant un niveau de preuve limité par le groupe d'experts du WCRF et de l'AICR. Si les folates sont apportés par l'alimentation (essentiellement présents dans les abats, les légumineuses et les légumes verts), ils peuvent aussi être ingérés sous la forme d'acide folique dans des compléments alimentaires ou des aliments enrichis comme les produits céréaliers. Que l'on considère l'apport en folates/acide folique sous forme alimentaire/compléments, ou les mesures des taux sériques, aucune association n'est statistiquement significative [13]. Une autre métaanalyse récente soulignait des résultats plus marqués en considérant les études cas-témoins et la difficulté de conclure quant à l'effet de la complémentation en acide folique, les doses maximales étant très variables d'une étude à l'autre [54].

Mécanismes

I Fruits et légumes

Si l'on considère les fruits et légumes dans leur ensemble, il s'agit d'une catégorie d'aliments assez hétérogène, et plusieurs de leurs constituants peuvent agir sur la cancérogénèse colorectale, dont notamment les fibres, folates, vitamines anti-oxydantes ou encore polyphénols. Les anti-oxydants par exemple permettent de protéger contre les dommages liés à l'oxydation en diminuant l'action des radicaux libres ou des espèces réactives de l'oxygène. Cependant, il est probable que les effets potentiels des fruits et légumes ne soient pas attribuables à un composé en particulier mais à la combinaison de plusieurs d'entre eux.

Par ailleurs, du fait de leur faible densité énergétique, les légumes et les fruits contribuent à limiter le risque de surpoids et d'obésité, et ils réduisent donc également de manière indirecte le risque de divers cancers dont le cancer colorectal [13].

I Ail

L'ail est caractérisé par des taux importants de composés organo-sulfurés et de flavonoïdes, qui pourraient être responsables, au moins en partie de ses propriétés anticancéreuses. Concernant la cancérogénèse colorectale, les modèles animaux *in vitro* ont montré que l'ail pourrait agir sur le blocage de la croissance et de la prolifération cellulaires ainsi que de l'angiogenèse, et l'induction de la différenciation et/ou l'apoptose notamment.

I Fibres

Les mécanismes d'action des fibres sur la cancérogénèse colorectale ne sont pas clairement établis bien que plusieurs

pistes aient été proposées. Tout d'abord, les fibres permettent de diminuer le temps de contact des cancérogènes avec la muqueuse intestinale en diluant les cancérogènes fécaux et en diminuant le temps de transit. D'autre part, la flore microbienne transforme les fibres par fermentation en acides gras à chaîne courte qui pourraient avoir un rôle protecteur vis à vis de la cancérogénèse colorectale.

■ Alcool

Epidémiologie

L'alcool est classé par le WCRF et l'AICR comme facteur associé de manière convaincante chez l'homme et probable chez la femme à une augmentation de risque de cancer colorectal [13]. Une métaanalyse récente [48] a montré que par rapport à des non-buveurs ou des buveurs occasionnels, une consommation modérée augmentait significativement le risque de cancer colorectal de 21 %, alors qu'une forte consommation l'augmentait de plus de 50 %, ce qui en fait un des facteurs de risque les plus importants de cancer colorectal. L'association pour une consommation modérée était plus marquée chez les hommes (RR = 1,24) que chez les femmes (RR = 1,08), bien que les deux associations soient significatives.

Mécanismes

Les mécanismes par lesquels l'alcool pourrait intervenir sur la cancérogénèse colorectale sont multiples. L'alcoolisme chronique et la cirrhose seraient deux facteurs de risque indépendants d'adénomes colorectaux. Si l'alcool ne semble pas avoir d'effet cancérogène direct, son métabolite, l'acétaldéhyde, a un effet génotoxique prouvé ; un facteur métabolique, le polymorphisme de l'alcool déshydrogénase, ainsi qu'un facteur local, la flore intestinale, joueraient un rôle important sur la concentration *in situ* d'acétaldéhyde. Plusieurs études mettent en évidence une interaction entre consommation d'alcool et apport en folates, avec un risque majeur pour la combinaison apport élevé en alcool et faible en folates. Il existe également une interaction avec le polymorphisme de la méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR), faisant suspecter que l'alcool joue un rôle via ses effets sur le mécanisme des folates car la combinaison alcool élevé - folates bas et génotype MTHFR677TT est associée à un taux particulièrement élevé d'homocystéine et à une hypométhylation de l'ADN [49].

Concernant les différences entre sexes, certaines explications ont été avancées. Tout d'abord, les associations plus élevées chez les hommes pourraient être le résultat de consommations plus importantes chez ces derniers. D'autre part, hommes et femmes ont des préférences de consommations différentes ; enfin, il pourrait y avoir des variations hormono-dépendantes du métabolisme de l'alcool.

■ Sélénium et aliments contenant du sélénium

Epidémiologie

Pour le sélénium et les aliments contenant du sélénium, le niveau de preuve d'une relation inverse est jugé limité. En effet, assez

peu d'études sont disponibles. D'après la métaanalyse sur études cas-témoins disponible dans le rapport, des taux sanguins croissants de sélénium sont associés à une diminution de risque de cancer colorectal, mais l'interprétation d'études transversales dans ce domaine est discutable [13]. Par ailleurs, une complémentation en sélénium combinée à une complémentation en vitamine E ne diminuaient pas le risque de cancer colorectal dans un récent essai randomisé. Une interaction potentielle entre apport en sélénium et sexe ou tabagisme a été envisagée [55].

■ Aliments sucrés

Epidémiologie

Les aliments sucrés sont des composants importants de l'apport énergétique global, et un apport énergétique élevé est associé à un risque accru de cancer colorectal. Ces aliments ont donc été suspectés d'augmenter le risque de cancer colorectal. Cependant, d'après les conclusions du rapport du WCRF et de l'AICR, une éventuelle association n'est étayée que par des preuves limitées [13]. Les études disponibles sont encore relativement peu nombreuses et ont conduit à des résultats très discordants. D'autre part, il n'existe pas non plus d'association significative entre la charge ou l'index glycémiques et le risque de cancer colorectal, qui sont des indicateurs de la qualité des sucres ingérés et de la rapidité à les métaboliser [56].

■ Typologies alimentaires

Les typologies alimentaires ne font pas partie des associations évaluées par le rapport du WCRF et de l'AICR ; cependant, de plus en plus d'études abordent le comportement alimentaire dans sa globalité, ce qui permet de prendre en compte la complexité des interactions entre aliments et/ou nutriments. De nombreuses études utilisant les méthodes dites *a posteriori* basées sur les comportements majeurs de la population étudiée décrivent des profils proches des recommandations (appelés prudents ou sains) ainsi que des profils qui s'en éloignent comme les profils occidentaux caractérisés par la consommation d'aliments industriels, de féculents et de produits animaux et la faible consommation de produits végétaux. Deux récentes revues de la littérature [57,58] ainsi qu'une métaanalyse [59] ont mis en évidence une faible association inverse entre le risque de cancer colorectal et le comportement « sain », tandis qu'une association positive était décrite avec le comportement occidental. La définition *a priori* d'un comportement méditerranéen au moyen d'aliments caractéristiques de ce type d'alimentation, permet également souvent de mettre en évidence une association inverse. Cependant, si ces typologies alimentaires sont utiles au sein d'un pays donné pour fournir un message global de prévention, leur synthèse est délicate en raison de l'hétérogénéité des définitions de ces typologies d'un pays à l'autre.

■ Conclusion

L'alimentation joue un rôle certain dans l'étiologie du cancer colorectal. Des conseils simples notamment concernant la

consommation régulière de fruits et légumes variés, ainsi qu'une diminution des graisses animales et des charcuteries au profit du poisson, le contrôle du poids (notamment de l'adiposité abdominale) et une activité physique régulière sont susceptibles non seulement de réduire le risque de ces cancers mais aussi de maladies cardio-vasculaires et devraient donc être connus de l'ensemble de la population. Les médecins peuvent jouer un rôle important dans la prévention, en particulier celle du cancer colorectal, en évaluant rapidement au moyen de quelques questions simples l'alimentation des patients et en corrigeant les erreurs grossières de comportement alimentaire. L'épidémiologie et la biologie des tumeurs suggèrent des facteurs de risque en partie différents pour les trois sites, côlon droit, côlon gauche et rectum, les mieux identifiés concernant le côlon gauche. Des études spécifiques sont donc encore nécessaires pour mieux comprendre la cancérogenèse du côlon droit et du rectum dans un objectif de prévention. Enfin, concernant l'impact de la nutrition sur la survie après cancer, la biologie très différente des cellules tumorales par rapport aux cellules normales ne permet pas d'extrapoler les conseils de prévention primaire à la prévention secondaire et tertiaire ; des travaux spécifiques sont donc indispensables.

Aucun lien d'intérêt déclaré

■ Références

- Institut national du cancer (INCa). La situation du cancer en France en 2011. Institut national du cancer (INCa). 2011.
- Bossard N, Velten M, Remontet L, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007;43(1):149-60.
- Gao RN, Neutel CI, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. *J Public Health* 2008;30(2):194-201.
- Matanoski G, Tao XG, Almon L, Adade AA, Davies-Cole JO. Demographics and tumor characteristics of colorectal cancers in the United States, 1998-2001. *Cancer* 2006;107(5 Suppl):1112-20.
- Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer* 2010;126(3):721-32.
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088-100.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity: a global perspective. Washington DC: AICR;2009.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR;2007.
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. Lifestyle factors, obesity and the risk of colorectal adenomas in EPIC-Heidelberg. *Cancer Causes Control* 2009;20(8):1397-408.
- Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003548.
- Hauret KG, Bostick RM, Matthews CE, et al. Physical activity and reduced risk of incident sporadic colorectal adenomas: observational support for mechanisms involving energy balance and inflammation modulation. *Am J Epidemiol* 2004;159(10):983-92.
- Ferrucci LM, Sinha R, Graubard BI, et al. Dietary meat intake in relation to colorectal adenoma in asymptomatic women. *Am J Gastroenterol* 2009;104(5):1231-40.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. 2010. London, Imperial College London.
- Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12):2533-47.
- Harriss DJ, Atkinson G, George K, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11(6):547-63.
- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13(31):4199-206.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):556-65.
- Rehnan 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.
- Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol* 2008;168(1):30-7.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327(19):1350-5.
- Burton A, Martin R, Galobardes B, Davey SG, Jeffreys M. Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study. *Cancer Causes Control* 2010;21(12):2069-77.
- Bassett JK, Severi G, English DR, et al. Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2978-86.
- Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(3):1047-75.
- Gasser T, Kneip A, Binding A, Prader A, Molinari L. The dynamics of linear growth in distance, velocity and acceleration. *Ann Hum Biol* 1991;18(3):187-205.
- Gunnell D, May M, Ben-Shlomo Y, Yarnell J, Smith GD. Height, leg length, and cancer: the Caerphilly Study. *Nutr Cancer* 2003;47(1):34-9.
- Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR. Adult stature and risk of cancer. *Cancer Res* 1988;48(6):1658-62.
- Whitley E, Martin RM, Smith GD, Holly JM, Gunnell D. Childhood stature and adult cancer risk: the Boyd Orr cohort. *Cancer Causes Control* 2009;20(2):243-51.
- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100(4):611-6.
- Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132(6):2208-25.

30. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006;17(3):145-56.
31. Rogers I, Metcalfe C, Gunnell D, Emmett P, Dunger D, Holly J. Insulin-like growth factor-I and growth in height, leg length, and trunk length between ages 5 and 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2514-9.
32. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002;98(2):241-56.
33. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011;6(6): e20456.
34. Ganesh B, Talole SD, Dikshit R. A case-control study on diet and colorectal cancer from Mumbai, India. *Cancer Epidemiol* 2009;33(3-4):189-93.
35. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):906-16.
36. Nelson RL. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr Rev* 2001;59(5):140-8.
37. Cross AJ, Gunter MJ, Wood RJ, et al. Iron and colorectal cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Int J Cancer* 2006;118(12):3147-52.
38. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, 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.
39. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. *Br J Cancer* 2007;97(1):118-22.
40. Balder HF, Vogel J, Jansen MC, et al. Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):717-25.
41. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(2):177-84.
42. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(13):1015-22.
43. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2012;23(1):37-45.
44. Touvier M, Chan DS, Lau R, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(5):1003-16.
45. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer* 2008;122(8):1690-4.
46. Liu L, Zhuang W, Wang RQ, et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2011;50(3):173-84.
47. Thompson AK, Shaw DI, Minihane AM, Williams CM. Trans-fatty acids and cancer: the evidence reviewed. *Nutr Res Rev* 2008;21(2):174-88.
48. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22(9):1958-72.
49. Giovannucci E. Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. *J Nutr* 2004;134(9):2475S-81S.
50. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology* 2011;141(1):106-18.
51. van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1441-52.
52. Ngo SN, Williams DB, Cobiac L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *J Nutr* 2007;137(10):2264-9.
53. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617.
54. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011;35(1):2-10.
55. Peters U, Takata Y. Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(11):1261-72.
56. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):568-76.
57. Miller PE, Lesko SM, Muscat JE, Lazarus P, Hartman TJ. Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2010;62(4):413-24.
58. Randi G, Edefonti V, Ferraroni M, La VC, Decarli A. Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas. *Nutr Rev* 2010;68(7):389-408.
59. Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(1):15-23.