

## 2-Nutrition et Ostéoporose

Les deux nutriments les plus importants pour la santé osseuse sont le calcium et la vitamine D. Le calcium a des fonctions métaboliques importantes au niveau cellulaire et est accumulé dans le squelette, sorte de vaste réservoir calcique. Une ration calcique alimentaire insuffisante n'influence pratiquement jamais les fonctions cellulaires du calcium mais vient influencer la taille de la réserve calcique par mobilisation du calcium à partir de cette dernière afin de maintenir un taux normal de la calcémie. Cela est obtenu grâce à un accroissement de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne qui vient accélérer le remodelage osseux, donc la perte osseuse, avec réduction de la densité minérale osseuse et de la résistance mécanique du squelette, en particulier de l'os cortical.

A l'inverse, une administration de calcium a un effet inhibiteur sur le remodelage osseux en réduisant le taux de l'hormone parathyroïdienne circulante. Ces mécanismes permettent de comprendre que la ration calcique joue un rôle important dans l'étiologie et la pathogénie de l'ostéoporose et des fractures, en particulier les fractures périphériques du sujet âgé dont la redoutable fracture du col fémoral. Il est également important de comprendre que le calcium fonctionne comme un " nutriment seuil " : cela signifie qu'au-dessous d'une valeur critique qui se situe à environ 700-800 mg par jour de calcium, la masse osseuse baissera parallèlement aux apports calciques disponibles alors qu'au-dessus de cette valeur seuil il n'y aura pas de bénéfice osseux particulier procuré par un accroissement de la ration calcique.

La vitamine D, qui facilite le transport actif du calcium à travers la muqueuse intestinale, est particulièrement nécessaire à une adaptation à des rations calciques basses. L'attention s'est portée de très longue date sur la vitamine D comme composant de la santé nutritionnelle de l'enfant chez lequel le déficit en vitamine D est synonyme de rachitisme. Mais ce n'est qu'assez récemment que le rôle de la vitamine D pour la santé osseuse de l'adulte et du sujet âgé, a été mis en évidence.

Cette prise de conscience remonte au milieu des années 1970 au moment où le dosage du 25 hydroxyvitamine D sérique, marqueur fidèle du statut vitaminique D, est devenu cliniquement disponible. La vitamine D intervient par deux mécanismes sur l'état osseux : il est bien connu qu'une carence sévère et prolongée en vitamine D conduit à une ostéomalacie avec accumulation de tissu ostéoïde due à l'inhibition complète de la minéralisation primaire de l'os.

Mais, en outre, il a été montré plus récemment qu'une insuffisance vitaminique D peut avoir un effet négatif important sur la densité minérale osseuse, sans induire de véritable ostéomalacie, par l'intermédiaire d'une augmentation du taux sérique de la parathormone. Cette insuffisance vitaminique D ou déficience vitaminique D subclinique induit donc un hyperparathyroïdisme secondaire avec stimulation de la résorption ostéoclastique et de l'ensemble du remodelage, cela conduisant à une fragilité osseuse accrue en particulier au niveau de l'os cortical.

Le statut vitaminique D d'un sujet dépend principalement de la synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet de l'irradiation solaire de la peau mais également d'un apport

alimentaire direct par les aliments riches en vitamine D. Les sujets âgés sont à haut risque d'insuffisance vitaminique D car ils se protègent beaucoup d'une exposition directe aux rayons du soleil ou sont dans l'incapacité de sortir à l'extérieur du fait de troubles de la marche. Par ailleurs, les recommandations des dermatologues visant à réduire le risque de mélanome ont aggravé le défaut d'exposition solaire.

En outre, la capacité de la peau du sujet âgé à produire de la pré-vitamine D<sub>3</sub> est réduite. Le degré d'hypovitaminose D est plus grand en hiver et sous des latitudes élevées. Les sources principales de vitamine D alimentaire sont les poissons gras, l'huile de foie de poisson, et pour un moindre apport les jaunes d'œuf. De faibles quantités de ces aliments sont en réalité consommées par le sujet âgé.

L'enrichissement des produits laitiers frais est autorisé en France depuis peu de temps mais est encore peu répandu. L'insuffisance vitaminique D et une ration calcique basse sont très souvent associées chez les mêmes sujets. Cela est particulièrement vrai pour les sujets vivant en institution où cette insuffisance mixte, calcique et vitaminique D, a été d'abord décrite (Dewailly et al., 1994).

Par ailleurs, une prévalence élevée d'insuffisance vitaminique D hivernale a été retrouvée chez les sujets âgés vivant à leur domicile dans 11 pays européens, en particulier dans l'étude épidémiologique française EPIDOS où 39 % des femmes valides âgées de plus de 75 ans présentaient un taux de 25 OHD hivernal inférieur à 12 ng/ml. Une franche hypovitaminose D a également été notée récemment chez 57 % des 290 patients admis consécutivement dans les Services de Médecine du Massachusetts General Hospital à Boston (Dawson-Hugues, 1997).

L'étude SU.VI.MAX, déjà citée plus haut, a confirmé cette hypovitaminose D en hiver chez 14 % d'une population de sujets relativement jeunes, d'âge moyen 50 ans, recrutée dans 20 villes de France (Chapuy et al., 1997). Il ressort également de l'étude SU.VI.MAX et de l'étude effectuée à Boston que le seuil du taux de 25 OHD sérique déclenchant la réaction hyperparathyroïdienne secondaire est beaucoup plus élevé qu'il n'est considéré classiquement, les données récentes suggérant un seuil d'environ 26-28 ng/ml et non plus de 12 ng/ml. Plusieurs auteurs ont montré la réversibilité de l'hyperparathyroïdie secondaire sénile après administration soit de calcium seul, soit de vitamine D seule, ou d'une manière plus efficace, après un supplément combinant calcium et vitamine D (Chapuy et al., 1987 ; Ooms et al., 1995 ; Dawson-Hugues, 1991).

De même, de nombreuses études ont montré une optimisation de la densité minérale osseuse après supplément calcique, vitaminique D, ou mixte (Ooms et al., 1995 ; Chapuy et al., 1992). Mais en réalité, les preuves les plus convaincantes de l'utilité de corriger une ration calcique trop basse ou une insuffisance vitaminique D ont été apportées par les études ayant pour critère principal d'évaluation l'effet anti-fracturaire de ces supplémentations. Dans la dernière décennie, deux études contrôlées randomisées ont montré que des suppléments associant le calcium et la vitamine D se sont avérés capables d'empêcher les fractures non vertébrales chez les sujets âgés vivant soit en institution, soit à domicile.

Les effets anti-fracturaires des suppléments combinant calcium et vitamine D Dans l'étude DECALYOS (Chapuy et al., 1997) réalisée en France, 3 270 femmes en bonne santé pour leur âge, valides, d'âge moyen 84 ans, vivant en institution, ont reçu chaque jour 800 unités de vitamine D3 et 1,20 g de calcium-élément, ou un double placebo. Après 36 mois de traitement, il a été observé une réduction de 23 % des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (137 dans le groupe calcium-vitamine D contre 178 dans le groupe placebo ;  $p < 0,02$ ). Il y a eu également une réduction de 17,2 % de l'ensemble des fractures non vertébrales. Le risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des autres fractures non vertébrales, a été réduit de 27 %.

La parathormonémie a baissé de plus de 45 % et la densité minérale osseuse fémorale s'est améliorée. Cette efficacité de la prévention des fractures extra-vertébrales observée avec l'association calciumvitamine D, a été confirmée chez des sujets âgés des deux sexes vivant à leur domicile à Boston. Elle s'est accompagnée également d'une baisse d'environ 33 % du taux de la parathormone sérique et d'une amélioration de la densité minérale osseuse :

# Vitamine D

Depuis la fin des années 1990, la vitamine D suscite les plus grands espoirs pour prévenir, à un coût minime, les maux les plus meurtriers dans les pays développés : cancer et maladies cardiovasculaires, notamment. Le nombre de travaux sur la vitamine D a grimpé en flèche ces dernières années. Entre 2000 et 2012, le nombre d'études citées est passé de 1142 à 3877. En comparaison, les citations des travaux sur les vitamines A ou C sont restées plus ou moins stables. Cependant, les récentes études, et en particulier celle publiée en 2014 ne rapportent que des effets modestes, voire nuls, sur ces pathologies.

Les résultats les plus probants portent sur les affections suivantes : rachitisme, hyperparathyroïdisme, psoriasis et ostéoporose.

D'autre part, les résultats provenant des études cliniques randomisées sont difficiles à interpréter car la vitamine D est souvent combinée avec le calcium. Il est donc difficile de distinguer les effets de la vitamine D de ceux du calcium. De plus, de nombreuses revues combinent la vitamine D avec des analogues de la vitamine D, ce qui rend difficile de tirer des conclusions.

La plupart des études sont des études épidémiologiques. Ces études, bien que nombreuses, ne permettent que d'établir des liens et de formuler des hypothèses, et ne constituent donc pas une **preuve d'une quelconque**. Seuls des essais sur les humains peuvent établir un lien de cause à effet convaincant, selon eux. En attendant, ils préfèrent faire preuve d'un « sain scepticisme ».

Un avis que ne partagent aucunement plusieurs experts dont les opinions ont également été publiées en 2011, dans plusieurs articles d'une revue scientifique spécialisée en santé publique. Selon eux, les données actuelles sont **suffisantes**, car elles pointent toutes dans la même direction. Par exemple, Edward Giovannucci, un épidémiologiste américain mondialement reconnu, considère que les autorités de santé publique ne peuvent plus ignorer les effets protecteurs de la vitamine D, d'autant plus que la carence est très répandue. Voici quelques-uns des autres points soulevés par ces experts pour remettre en question la frilosité des recommandations établies en 2010

- Le conservatisme des autorités médicales, qui ont fixé l'apport recommandé à 600 UI par jour et le taux sanguin adéquat à 50 nmol/l, n'est pas justifié dans le cas de la vitamine D, puisque notre corps la fabrique naturellement en très grande quantité lorsque nous nous exposons au soleil.
- Il faut viser un taux sanguin minimal de 75 nmol/l et un taux optimal de 150 nmol/l. Les données scientifiques indiquent très clairement qu'il y a beaucoup plus de problèmes de santé associés à une trop faible consommation de vitamine D qu'à une dose trop élevée. Le taux sanguin typique des personnes en bonne santé qui s'exposent régulièrement et sainement au soleil varie de 125 à 175 nmol/l.
- La carence en vitamine D est extrêmement répandue et peut être éliminée.
- La supplémentation en vitamine D est non seulement sécuritaire, mais elle est le seul moyen d'obtenir assez de vitamine D durant plus de la moitié de l'année pour le tiers de la population mondiale c'est-à-dire les gens qui habitent autour du 40° parallèle et plus au nord.

En juin 2011, l'Endocrine Society a publié ses recommandations cliniques pour détecter et traiter la carence en vitamine D. Ce panel d'experts juge que pour maintenir un taux sanguin adéquat (75 nmol/l), une supplémentation quotidienne de 1 500 à 2 000 UI est nécessaire pour les adultes<sup>95</sup>.

★★★**Hypoparathyroïdisme.** Ce trouble peut être provoqué par l'ablation des glandes thyroïdiennes, entraînant une hypocalcémie. Une méta-analyse réalisée à partir de 4 études randomisées a montré que la vitamine D (400 UI, une à deux fois par jour par voie orale), seule ou en combinaison avec du calcium (0,5-1,5 g), prévient les risques d'hypocalcémie provoquée par une thyroïdectomie.

★★★**Psoriasis.** Un analogue de la vitamine D3 - Dovonex® - est utilisé dans le traitement du psoriasis d'intensité léger à modéré. Il peut être prescrit également en combinaison avec la betaméthasone (un corticoïde) ou la vitamine D. Enfin, il a été suggéré qu'une combinaison de betaméthasone et de vitamine D était efficace. Les résultats ont également montré que la combinaison d'analogues de la vitamine et de stéroïdes était le traitement le plus efficace, comparé à un traitement seul avec de la vitamine D, avec un taux de réponse de 35 à 86%, comparé à un taux de réponse de 4 à 40% avec les analogues de la vitamine D. Certains spécialistes suggèrent que la vitamine D peut être utilisée en monothérapie ou en combinaison avec les corticostéroïdes dans le traitement du psoriasis génital.

★★★**Rachitisme.** Le rachitisme est une affection provoquée par une carence en vitamine D chez l'enfant. L'académie américaine de pédiatrie recommande que les bébés reçoivent au moins 500 mL de vitamine D par jour.. L'ergocalciférol ou le cholécalciférol sont efficaces dans le traitement du rachitisme.

★★**Caries dentaires.** De nombreuses études ont rapporté une association entre la consommation de vitamine D et la prévention des caries. Les études ont notamment montré que la vitamine D réduit de moitié le risque de caries. Cependant, certaines d'entre elles sont obsolètes et avec une méthode de recherche peu rigoureuse.

★★**Prévention des chutes.** De nombreux essais cliniques indiquent que la vitamine D, seule ou en combinaison avec du calcium, prévient les chutes, en particulier chez les personnes âgées vivant en institution. Les analogues de la vitamine D tels que l'alfacalcidol semblent également avoir un effet protecteur en augmentant l'absorption de calcium, ce qui est également le cas de la combinaison cholécalciférol et calcium. Les doses orales quotidiennes de vitamines utilisées sont de 400-800 IU pour la vitamine D3 et de 200-1,100 IU pour la vitamine D2, pendant une période de 3 à 6 mois. Si l'on combine les études, la réduction du risque peut atteindre 30%. Les auteurs de ces études suggèrent que l'efficacité de la vitamine D est surtout marquée chez les individus ayant de faibles niveaux de vitamine. Il est à noter cependant que d'autres études n'ont rapporté aucun effet préventif de la vitamine D.

★★**Douleur et faiblesse musculaire.** Bien qu'une déficience en vitamine D soit associée à une douleur et une faiblesse musculaire, les données actuelles ne peuvent démontrer avec certitude qu'une supplémentation en vitamine D a un effet préventif.

★★**Ostéoporose.**

★★ La vitamine D et le calcium sont recommandés chez les patients atteints d'ostéoporose, ainsi que dans la prévention de l'ostéoporose suite à des problèmes endocriniens ou une

alimentation pauvre en nutriments. Les spécialistes recommandent ainsi une consommation quotidienne de 1,2 g de calcium et de 800-1,000 IU de vitamine D pour prévenir l'ostéoporose. De nombreuses recherches attestent de l'efficacité de l'association **vitamine D**/calcium pour prévenir l'ostéoporose et ralentir sa progression chez les personnes de plus de 50 ans, notamment les femmes postménopausées<sup>32-34</sup>. Cela se manifeste par une légère augmentation de la **densité minérale de l'os**, souvent accompagnée d'une diminution du risque de fracture. Selon plusieurs auteurs, les études ont clairement démontré que, pour être efficace, la supplémentation vitamine D devait être accompagnée d'un supplément de **calcium** et être continue. Selon d'autres chercheurs, la vitamine D (à raison de 700 UI et plus par jour) seule a fait ses preuves pour prévenir les **fractures** et les chutes, indépendamment de la prise de calcium. Notez qu'Ostéoporose Canada recommande de puiser le calcium de préférence dans les aliments et de compléter au besoin par un supplément<sup>41</sup>. Cependant, les résultats d'une étude clinique indiquent que l'effet préventif de la vitamine D (de 400 à 7,000 IU) sur les fractures reliées à l'ostéoporose est hypothétique. De même, le rôle préventif de la vitamine D (plus de 400 IU par jour pendant au moins 6 mois) dans les effets préventifs de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées ne semblent pas clairs, selon une méta-analyse portant sur 25 études cliniques randomisées.

★ **Epilepsie.** Une revue systématique souligne que la vitamine D (200 IU par jour) combinée au calcium (390 mg) améliore le bien-être des patients souffrant d'épilepsie.

★ **Prévention du cancer.** Des essais in vitro et sur des animaux ont montré que la vitamine D, plus particulièrement la forme hormonale active (calcitriol) a des **effets préventifs** contre le cancer et retarde la **progression** des tumeurs cancéreuses<sup>9,42</sup>. D'autre part, un bon nombre d'études indiquent qu'habiter à une latitude élevée, donc moins ensoleillée (40° parallèle et plus), est associé à un risque accru de plusieurs cancers. De plus, des études cas témoins se sont penchées sur l'association entre le taux sanguin de vitamine D et le risque de cancer<sup>43</sup>. Voici les 3 formes de cancers sur lesquels les chercheurs se sont le plus souvent penchés : cancer colorectal, cancer du sein et cancer de la prostate. Malgré quelques résultats encourageants, aucune étude rigoureuse ne permet de dire que la vitamine D a une quelconque efficacité sur cette pathologie. :

★ **Cancer colorectal.** C'est dans le cas du cancer colorectal que le lien est le plus solide : un faible taux sanguin de vitamine D est clairement associé à un risque de cancer plus élevé, selon plusieurs méta-analyses<sup>45-49</sup>. Même des organismes très conservateurs comme le National Cancer Institute des États-Unis et le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissent que ce lien est bien documenté.

Un essai de très grande envergure (Women Health Initiative – WHI, 36 282 femmes) n'a cependant pas été concluant : les participantes ont pris 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D et ont été suivies durant 7 ans. Après cette période, un nombre similaire de femmes avait souffert d'un cancer colorectal<sup>52</sup>.

★ **Cancer du sein.** Un lien a été établi par certains chercheurs entre un risque moindre de cancer du sein et un apport élevé de vitamine D<sup>55</sup>, notamment lorsqu'il est supérieur à 400 UI par jour<sup>53</sup>. Des méta-analyses d'études épidémiologiques arrivent toutefois à la conclusion que le lien entre un faible taux de vitamine D et un risque accru de cancer du sein n'est pas clairement établi<sup>47,50,53,54</sup>. De plus, comme dans le cas du cancer colorectal, l'étude WHI n'a pas été concluante au chapitre de l'effet préventif de la vitamine D contre le cancer du sein<sup>56</sup>.

★ **Cancer de la prostate.** Les méta-analyses provenant d'études épidémiologiques n'ont pas établi de lien clair entre un faible taux de vitamine D et un accroissement du risque 47,50,57. Une étude a montré que la vitamine D n'a aucun effet protecteur dans le cancer de la prostate, alors que deux autres ne rapportent que des résultats mitigés. Une méta-analyse publiée en 2014 portant sur 7 essais cliniques n'a rapporté aucune l'efficacité d'un apport de vitamine D – avec ou sans calcium – sur le cancer.

## Prévention d'autres maladies

★ **Prévention du diabète de type 1.** Plusieurs études cas témoins ont montré qu'une supplémentation en vitamine D durant la **grossesse** et la **petite enfance** est associée à un risque moindre de cette maladie<sup>65,66</sup>. Et un essai clinique récent indique qu'une supplémentation en vitamine D (4 000 UI par jour) a eu un effet bénéfique sur le contrôle de la glycémie chez des personnes atteintes de diabète de type 1<sup>67</sup>.

★ **Prévention du diabète de type 2.** On pense que la vitamine D joue un rôle important dans cette maladie, car elle influence la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline, ainsi que l'inflammation<sup>82</sup>. Les données épidémiologiques sont nombreuses, mais pas toujours concluantes en ce qui concerne un lien entre un faible taux sanguin de vitamine D et une incidence accrue de diabète de type 2. On dispose de données cliniques, mais elles ne permettent pas de conclure. En effet, selon une synthèse systématique publiée en 2010, elles proviennent d'essais comptant peu de sujets ou d'essais dont le premier objectif était de vérifier l'effet de la vitamine D sur la santé osseuse<sup>65</sup>.

★ **Prévention de certaines maladies auto-immunes.** La forme active de la **vitamine D** possède une action immunomodulatrice. Elle pourrait donc jouer un rôle important dans les cas de maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques<sup>59,60</sup>, l'arthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin<sup>61-64</sup>. Ce rôle est confirmé par des données épidémiologiques.

★ **Prévention des troubles cardiovasculaires.** La **vitamine D** joue plusieurs rôles importants au chapitre de la santé cardiovasculaire : réduction de l'inflammation, de la calcification des vaisseaux, et de la tension artérielle, par exemple. Plusieurs synthèses des données épidémiologiques concluent qu'il existe un lien entre un faible taux de vitamine D dans le sang et un risque accru de maladies cardiovasculaires. Les auteurs ne sont pas d'accord sur la solidité de ce lien, certains le jugeant robuste d'autres, plus faible.

Au cours d'un essai avec placebo, la prise quotidienne de 2 000 UI de vitamine D durant 16 semaines a réduit le **durcissement artériel** (facteur de risque pour l'hypertension, notamment) chez des adolescents de couleur noire. Un point qui a été confirmé par une étude d'observation présentée en avril 2011 au congrès annuel de l'American Collège of Cardiology<sup>96</sup>. Les auteurs de cette étude, menée auprès de 554 sujets, ont constaté qu'un faible apport en vitamine D était systématiquement associé à des symptômes de dysfonctionnement vasculaire. Plus précisément, les artères perdaient leur capacité à se dilater convenablement lorsque le taux sanguin de vitamine D baissait sous la valeur de 75 nmol/l. Voir notre nouvelle Un apport insuffisant en vitamine D serait lié à un durcissement des artères, pour en savoir plus.

Un lien entre la vitamine D et le syndrome métabolique attire également l'attention des chercheurs

★ **Stimulation de l'immunité.** Au cours de plusieurs essais cliniques avec placebo récemment publiés (2010 et 2011), une supplémentation en vitamine D a :

- réduit l'incidence de la grippe saisonnière chez des enfants de 6 ans à 15 ans (1 200 UI par jour durant 4 mois);
- réduit légèrement l'incidence des infections respiratoires chez de jeunes hommes (400 UI par jour durant 6 mois);
- augmenté la réponse immunitaire de sujets qui se sont fait vacciner contre le tétanos (2 000 UI par jour durant les 10 semaines précédant la vaccination)<sup>80</sup>;
- réduit le nombre de rechutes de pneumonie chez des enfants de 1 mois à 36 mois (une dose unique massive de 100 000 UI).

★ **Déclin cognitif.** Depuis quelques années, des études épidémiologiques réalisées dans divers pays ont établi un lien entre un faible taux sanguin de vitamine D et un risque plus élevé de déclin cognitif chez les personnes âgées. Un lien avec la maladie d'Alzheimer commence à émerger. Une étude publiée en 2014 démontrait que de faibles niveaux de métabolites de vitamine D sont associés à des troubles mnésiques et des fonctions exécutives. De plus, la prise de vitamine D pourrait augmenter la performance cognitive chez les femmes âgées. Cependant, ces résultats restent à confirmer. Un lien avec la maladie d'Alzheimer commence à émerger aussi.

★ **Asthme.** Depuis quelques années, les chercheurs ont établi des liens entre un faible taux de vitamine D et l'asthme chez les enfants. Un faible taux de cette vitamine a aussi été associé à des hospitalisations plus fréquentes chez des enfants asthmatiques suivis durant 4 ans<sup>90</sup>. Cependant, des études plus rigoureuses sont nécessaires pour confirmer ces effets.

### Attention

- En cas de calcifications rénales et de sarcoïdose, consultez un **médecin** avant de prendre de la **vitamine D**.
- Le traitement de certains troubles pour lesquels la **vitamine D** est indiquée exige un diagnostic et un **suivi médical** : rachitisme, ostéomalacie, hypocalcémie (carence en calcium sanguin), tétanie, hyperparathyroïdie, maintien de la masse osseuse chez les patients atteints d'un cancer de la prostate. C'est aussi le cas de certains traitements oraux et topiques du psoriasis à l'aide d'une forme modifiée de vitamine D (calcipotriol).

### Apport maximal tolérable en vitamine D

L'apport maximal tolérable (AMT) en vitamine D est la quantité quotidienne la plus élevée (alimentation et suppléments confondus) qu'on peut prendre de façon prolongée, sans risque probable de souffrir d'effets indésirables. Plusieurs chercheurs considèrent que cet apport maximal tolérable est beaucoup trop conservateur et basé sur une mauvaise interprétation des données disponibles<sup>22,91,92</sup>. Certains, en se basant sur des essais cliniques, suggèrent plutôt un AMT de 10 000 UI<sup>93</sup>.

Âge	UI/µg*
de 0 à 6 mois	400 UI/10 µg
de 7 à 12 mois	1 500 UI/38 µg



de 1 à 3 ans	2 500 UI/63 µg
de 4 à 8 ans	3 000 UI/75 µg
plus de 9 ans	4 000 UI/100 µg
Femmes enceintes et qui allaitent	4 000 UI/100 µg

**Source :** Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010. Ces données sont le résultat d'un consensus entre les autorités canadiennes et américaines.

\*unité internationale/microgramme. 1 microgramme = 1 millionième de gramme

### Contre-indications

- Hypercalcémie (taux trop élevé de calcium dans le sang).

### Effets indésirables

- La **vitamine D** étant liposoluble, elle peut s'accumuler dans l'organisme et causer divers troubles en cas de supplémentation vraiment excessive : maux de tête, nausées, vomissements, perte de poids, fatigue intense. Ces symptômes se résorbent lorsqu'on cesse la supplémentation.
- Les antiépileptiques (phénytoïne, Dilantin, etc.) et les anticonvulsivants, de même que les glucocorticostéroïdes (Prednisone, etc.) et les médicaments contre le sida peuvent, à long terme, entraîner une carence en **vitamine D**. Comme ce type de médicament est souvent prescrit à long terme, une supplémentation est essentielle, selon l'Endocrine Society. Les personnes prenant ces médicaments devraient prendre de 3 000 à 6 000 UI de vitamine D par jour<sup>95</sup>.

### Les suppléments du commerce

- Les fabricants proposent de plus en plus des capsules ou des comprimés renfermant chacun 1 000 UI (25 µg) de cholécalférol (**vitamine D3**). On trouve également des suppléments sous forme liquide, chaque goutte procurant aussi en général 1 000 UI de cholécalférol (25 µg). Il existe toutefois des suppléments dont le dosage est moindre : bien vérifier la teneur avant d'acheter.
- Les suppléments de multivitamines et de minéraux renferment souvent de la vitamine D, mais généralement en quantité moins importante que les suppléments renfermant uniquement de la vitamine D.
- Pour les dosages **hebdomadaires** ou **mensuels** de la vitamine D, on doit choisir un supplément liquide qui ne renferme que cette vitamine.

L'**huile de foie de morue** est parfois vendue comme source de vitamine D. Cependant, sa teneur en vitamine D peut varier considérablement d'un produit à l'autre. De plus, l'huile de foie de morue renferme également d'importantes quantités de vitamine A. Prendre de l'huile de foie de morue pour combler ses besoins en vitamine D pourrait conduire à un surdosage potentiellement **toxique** de vitamine A.

## 3-Nutrition et L'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie dégénérative qui touche les parois des vaisseaux sanguins. Elle est caractérisée par une infiltration de la paroi interne des artères par un ensemble de globules blancs, de graisses et de calcium, conduisant à la formation d'une plaque qui fragilise le vaisseau et en réduit le calibre. Pour éviter la formation de ces plaques d'athérome et l'obstruction des artères principales, et/ou diminuer partiellement les lésions athérosclérotiques au niveau des vaisseaux, un plan d'attaque sur trois fronts va être utile en choisissant précisément des substances qui diminuent le stress oxydatif, limitent l'inflammation et l'agrégation plaquettaire.

Le plan d'attaque en 3 phases simultanées :

- Diminuer les phénomènes inflammatoires au niveau des cellules endothéliales qui forment la couche interne de la paroi des artères, l'endothélium.
- Lutter contre le stress oxydatif et prévenir l'oxydation des LDL-cholestérol à ce niveau.
- Et enfin éviter l'agrégation des plaquettes sanguines et améliorer la circulation du sang.

Sur le plan alimentaire, il est essentiel de baser l'alimentation sur les végétaux. Les fruits et légumes colorés, le thé vert apportent en effet des polyphénols, considérés comme des inhibiteurs de l'oxydation du LDL, limitant ainsi un des mécanismes du développement de l'athérosclérose. Les autres mécanismes par lesquels les polyphénols sont reconnus pour réduire les risques cardio-vasculaires sont leurs effets antioxydants, anti-thrombotiques, anti-inflammatoires ; leur capacité à augmenter le taux de HDL et à améliorer la fonction endothéliale<sup>1</sup>.

Il faut également miser sur les acides gras oméga-3, présents dans les poissons gras, afin de réduire à 3/1 maximum le rapport oméga-6/oméga-3. Ensuite, la prise de suppléments s'avère indispensable pour contrôler cette maladie qui évolue à bas bruit.

### **Première cible : Diminuer les phénomènes inflammatoires et le dépôt de calcium dans les artères**

L'inflammation est un phénomène central dans les dysfonctions endothéliales. Afin d'y remédier, il est essentiel d'avoir recours à des substances reconnues pour leur capacité à lutter contre les phénomènes inflammatoires. **Du curcuma pour sa puissante action anti-inflammatoire au niveau vasculaire** L'oxydation du LDL-cholestérol joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Des chercheurs ont rapporté que la curcumine est capable de diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol et qu'elle protège également ces derniers et les membranes sub-cellulaires de la lipoperoxydation<sup>2</sup>. Une méta-analyse<sup>3</sup>, incluant un total de près de 350 personnes a examiné les effets des curcuminoïdes sur les taux de C-réactive protéine (CRP) des participants. La CRP est un marqueur de l'inflammation et un facteur de risque dans les maladies cardiovasculaires et l'athérosclérose. Selon l'analyse des résultats, comparativement au groupe recevant le placebo, la supplémentation en curcuminoïdes est associée à une réduction significative des niveaux de CRP. Les mécanismes impliqués seraient la suppression de la production et de la libération de cytokines pro-inflammatoires.

### **De l'isoquercitrine ou de la taxifoline**

La dihydroquercétine (Taxifoline), l'isoquercitrine ou l'EMIQ (isoquercitrine modifiée

enzymatiquement qui possède une meilleure biodisponibilité) possèdent un effet antiathérogène puisque selon de récentes études une telle supplémentation permet de supprimer les zones de lésions d'athéroscléroses au niveau des sinus aortiques<sup>4</sup>. Chez les personnes présentant un surpoids, elle diminue le taux de LDL-cholestérol et inhibe même l'agrégation des plaquettes sanguines.

### **De la MK-7 pour limiter le dépôt de calcium dans les artères**

La vitamine K active la synthèse d'ostéocalcine par les ostéoblastes. Elle assure ainsi la minéralisation du tissu osseux et dentaire en capturant et en répartissant le calcium dans l'organisme. Mais elle chasse surtout le calcium des artères et des tissus mous, ce qui préserve ces derniers d'une calcification et empêche donc l'athérosclérose et la calcification aortique<sup>5</sup>. De plus, la vitamine K2 est reconnue pour son rôle essentiel au niveau de la coagulation sanguine puisqu'elle participe à la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, dont le facteur II (prothrombine) et sa conversion en thrombine.

La ménaquinone-7 ou MK-7, extraite du nattō, est la fraction ayant la biodisponibilité et l'activité les plus élevées des ménaquinones formant la vitamine K2.

Et enfin l'**acide palmitoléique**, plus couramment nommé oméga-7, est un acide gras monoinsaturé rare. Les études montrent que, non seulement il augmente notablement les niveaux de HDL-cholestérol et diminue le cholestérol total et le taux de LDL-cholestérol, mais il baisse sensiblement les niveaux d'inflammation en agissant sur la CRP.

### **Deuxième cible : Lutter contre le stress oxydatif et prévenir l'oxydation des LDL-cholestérol**

Les radicaux libres en excès altèrent les parois internes des artères de gros et moyens calibres. Les lipoprotéines de basse densité, les LDL-cholestérol, peuvent ainsi subir une oxydation, facilitant leur passage à travers l'endothélium. Des substances naturelles peuvent agir rapidement et efficacement sur ces phénomènes oxydatifs, considérés comme des facteurs clés dans le développement des pathologies cardiaques.

**Fournir le large spectre de la vitamine E** La vitamine E comprend en fait huit composés antioxydants naturels spécifiques des milieux lipidiques: quatre tocophérols et surtout quatre tocotriénols qui renforcent l'action des premiers. Les tocotriénols ne diffèrent des tocophérols que par un nombre supérieur de liaisons insaturées qui leur permettent de pénétrer plus facilement les membranes cellulaires. Ils sont reconnus pour soutenir la fonction et la santé cardio-vasculaires en maintenant les artères souples et saines. Ils favorisent un profil lipidique équilibré, s'opposent au développement de la plaque d'athérome et aident à maintenir la glycémie et les taux de triglycérides sanguins.

La supplémentation en tocotriénols et en tocophérols (et plus particulièrement en alpha- et gamma-tocophérols) inhibe donc l'oxydation des LDL-cholestérol, empêche l'agrégation des plaquettes et l'inflammation au niveau des vaisseaux. Chez des patients atteints d'athérosclérose, une telle supplémentation fait régresser ou stabilise la sténose de l'artère carotide.

### **Apporter du ptérostilbène ou du resvératrol**

Parmi les polyphénols, on retrouve deux grands piégeurs de radicaux libres :

- le resvératrol qui améliore la santé du tissu endothélial des vaisseaux sanguins. Un des mécanismes en jeu serait en effet sa faculté à générer de nouvelles cellules souches endothéliales. De plus, tout comme le ptérostilbène, il diminue l'oxydation

des LDL-cholestérol, l'agrégation des plaquettes et relaxe les artérioles.

- le ptérostilbène qui est la version doublement méthylée du resvératrol et qui lors d'essais effectués sur des souris et des cellules humaines, évite l'accumulation du LDL-cholestérol et lutte contre le stress oxydatif.

#### **Miser sur d'autres polyphénols et caroténoïdes avec :**

- Des extraits de Tart Cherry puisque ses anthocyanines présents dans la peau sont désormais parfaitement reconnus pour contrer la lipoperoxydation des lipides<sup>6</sup> et les phénomènes d'athérosclérose.<sup>7,8</sup>

- De la grenade, riche en punicosides, qui aide à maintenir un profil lipidique sain, et plus particulièrement empêche l'oxydation du LDL cholestérol. De plus, l'acide ellagique qu'elle contient pourrait s'opposer voire réduire les dépôts de plaques dans l'aorte et donc diminuer les risques de thromboses.

- De la lutéoline, un flavonoïde présent dans les feuilles d'artichaut, qui prévient l'oxydation des LDL-cholestérol et réduit donc le risque d'athérosclérose.

- Le lycopène, un caroténoïde pas uniquement utile pour protéger la prostate, et qui diminue l'oxydation des LDL-cholestérol, améliore la fonction endothéliale et baisse la pression sanguine.

- Les phlorotannins de l'algue Ecklonia cava qui améliorent la viscosité sanguine en équilibrant la plasmine et diminuent l'oxydation des LDL-cholestérol.

- La baicaline, un composé polyphénolique appartenant à la famille des flavones qui possède des propriétés anti athérogènes et anti-hypertensives.

### **Troisième cible : Eviter l'agrégation des plaquettes sanguines et améliorer la circulation du sang**

#### **Fournir suffisamment d'acides gras oméga-3 à longues chaînes**

Les résultats d'une méta-analyse, ayant regroupé des essais randomisés d'une durée de 3 mois à près de 5 ans, révèlent que les patients atteints de maladies coronariennes qui se supplémentent en oméga-3 ont moins de risque de mourir, toutes causes confondues. Une analyse distincte, limitée à ceux diagnostiqués avec une athérosclérose coronarienne - avant toute apparition d'une crise cardiaque ou d'une insuffisance cardiaque- a révélé une réduction de 51% du risque d'événements cardiovasculaires majeurs avec une supplémentation en oméga-3 par rapport au placebo. Les bienfaits d'une supplémentation en oméga-3 englobent donc des améliorations au niveau des lipides (une baisse du LDL, des triglycérides, une hausse du HDL), de la pression artérielle, de la fonction cardiaque et vasculaire, de la coagulation (ils améliorent la viscosité du sang) et de l'élasticité des artères.

**Et miser sur la serrapeptase pour améliorer la circulation sanguine** Comme la serrapeptase possède la capacité de digérer les tissus morts, elle peut être utilisée pour limiter les obstructions artérielles et faciliter la circulation sanguine dans les artères comprimées.

A côté de ces trois principales cibles, il est parfois judicieux d'agir sur d'autres niveaux en misant sur :

- La L-arginine qui augmente la production de monoxyde d'azote et donc provoque la vasodilatation des vaisseaux.

- La L-proline qui est un acide aminé chélateur de la Lp(a), le principal constituant de la plaque d'athérome.

- La glisodin® qui pourrait jouer un rôle préventif dans l'athérosclérose en s'opposant à l'épaississement des artères, et en particulier la carotide<sup>14</sup>.

L'extrait de racine d'ortie (*Urtica dioica*) est largement utilisé en Europe pour traiter l'hypertrophie de la prostate. Plus de 20 études cliniques ont démontré que, seul ou combiné à d'autres plantes, il améliore les symptômes cliniques de l'hypertrophie bénigne de la prostate et de la prostatite. La commission E allemande et l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) recommandent son utilisation spécifiquement pour soulager les troubles urinaires associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La racine d'ortie et la plante entière ont été utilisées dans la médecine traditionnelle comme astringent, diurétique et tonique. Au temps d'Hippocrate, l'ortie était employée pour traiter morsures et piqûres. Les herboristes européens l'utilisaient en infusion pour les troubles respiratoires et les indigènes d'Amérique comme aide pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

### **Un déséquilibre entre œstrogènes et androgènes**

On a d'abord pensé que l'hyperplasie bénigne de la prostate se développait seulement parce qu'une forme active de testostérone, appelée dihydrotestostérone (DHT), stimulait la croissance cellulaire. La testostérone est convertie systématiquement en DHT par une enzyme connue sous le nom de 5-alpha-réductase. Cette forme est beaucoup plus active à se lier aux sites des cellules de prostate qui régulent sa croissance. Lorsque la DHT se lie à ces sites, elle active des facteurs de croissance appelés insulin-like growth factor 1 (IGF-1) qui stimulent la prolifération cellulaire. Des travaux indiquent que des niveaux élevés de ce facteur peuvent également être un indicateur du risque de cancer de la prostate. Mais, avec l'âge, la production de testostérone diminue. De plus, les niveaux de testostérone libre, physiologiquement active, diminuent encore plus brutalement à cause d'une augmentation des liaisons à la protéine appelée sex hormone binding globulin (SHBG). À partir de 40 ans et jusqu'à 70 ans, la testostérone libre diminue environ de 1 % par an. Il faut donc trouver un autre facteur contribuant aussi au développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La réponse se trouve dans le déséquilibre qui se crée avec les années entre les niveaux d'œstrogènes et ceux de testostérone. Dans les tissus où se développe l'hypertrophie bénigne de la prostate, les œstrogènes augmentent avec l'âge agissant sur les tissus en stimulant la croissance des cellules de prostate. Le rôle de la SHBG est de maintenir un équilibre hormonal dynamique. La SHBG se lie ou s'attache aux hormones et les transporte vers différents sites de récepteurs sur les membranes cellulaires à travers tout l'organisme où elles peuvent être utilisées de différentes manières. L'effet dépend de l'hormone à laquelle elle s'est liée et à quel site récepteur elle la transporte. Ainsi, par exemple, chez l'homme, les œstrogènes et la dihydrotestostérone liés à la SHBG sont généralement transportés vers des sites récepteurs sur la prostate ; en quantité excessive, ils peuvent alors inciter les cellules des tissus de la prostate à se diviser et à croître rapidement avec, pour résultat, une hypertrophie bénigne de la prostate. Chez l'homme et chez la femme ménopausée, la plupart des œstrogènes sont produits à partir des androgènes. En particulier, la plus grande partie de l'œstradiol est générée à partir de la testostérone. C'est ce que l'on appelle le phénomène d'aromatisation, d'après l'enzyme qui le déclenche, l'aromatase. Donc, le stroma de la prostate, en plus de recevoir des œstrogènes à travers la circulation sanguine, en produit par aromatisation.

## Différents

## mécanismes

## d'intervention

Certaines fractions de l'extrait de racine d'ortie inhibent la croissance de cellules prostatiques humaine, mais le mécanisme de cette action qui mettrait peut-être en jeu les lectines reste inconnu.

Des travaux de recherches indiquent que la racine d'ortie peut interférer avec ou bloquer un certain nombre de ces processus chimiques liés aux hormones et impliqués dans le développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Dans des études cliniques, l'extrait de racine d'ortie a montré sa capacité à stopper la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (en inhibant l'enzyme nécessaire à sa conversion) aussi bien qu'à se lier directement à la SHBG, l'empêchant ainsi de s'attacher à d'autres hormones. D'autres travaux évoquent la possibilité d'une interaction entre des substances présentes dans la racine d'ortie et les protéines sériques liant les androgènes (comme la SHBG), interaction qui conduirait à une variation de la concentration d'androgènes libres. L'extrait de racine d'ortie peut empêcher la SHBG déjà liée à une hormone de s'attacher à des sites récepteurs de la prostate<sup>1</sup>.

Dans une série d'articles, des chercheurs allemands ont identifié un constituant de la racine d'ortie, le (-)-3,4-divanillyltetrahydrofuran, qui a une affinité de liaison vraiment forte à la SHBG<sup>2</sup>.

L'extrait de racine d'ortie peut diminuer la production d'œstrogènes (œstradiol et estrone) en inhibant l'activité de l'aromatase. Au moins cinq constituants de la racine ont des activités faibles à modérées inhibitrices de l'aromatase, permettant ainsi de diminuer la conversion des androgènes en œstrogènes<sup>3</sup>.

Il a également été suggéré que les stéroïdes ou d'autres constituants hydrophobes des extraits de racine d'ortie inhiberaient l'activité de la membrane Na<sup>+</sup>, k(+)ATPase de la prostate, ce qui provoquerait l'arrêt de sa croissance<sup>4</sup>.

L'effet antiprolifératif sur des cellules prostatiques cancéreuses d'un extrait méthanolique a été observé sur un modèle in vivo et sur un système in vitro<sup>5</sup>. Un extrait aqueux inhiberait l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) du tissu prostatique<sup>6</sup>.

## Plus de 15 000 hommes l'ont testé avec des résultats positifs

Des études impliquant un total de 15 000 hommes avec une hypertrophie bénigne de la prostate ont montré que l'extrait de racine d'ortie provoquait des améliorations significatives dans la taille de la prostate, de la fréquence urinaire, des mictions nocturnes et du résidu post-mictionnel<sup>7</sup>. L'utilisation traditionnelle en Allemagne de l'extrait de racine d'ortie dans le traitement des problèmes de prostate a encouragé la réalisation de nombreux essais cliniques. Ainsi, 41 patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate ont été enrôlés dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo. Les sujets avaient un flux urinaire maximal de 15 ml/seconde et un score moyen de 18,2 sur l'échelle IPSS (international prostate symptom score). Un score IPSS de 0 à 7 est considéré comme légèrement symptomatique, de 8 à 19 comme modérément symptomatique et de 20 à 35 comme fortement symptomatique. À la fin de l'essai, le flux maximal urinaire avait augmenté de 66,1 % (passant de 10,9 à 18,1 ml/seconde) dans le groupe traité par l'extrait de racine d'ortie contre 36,6 % (passant de 12,3 à 16,8 ml/seconde) dans le groupe sous placebo.

Les scores moyens IPSS ont chuté deux fois plus dans le groupe traité (de 18,2 à 8,7) que dans celui sous placebo (de 17,7 à 12,9)<sup>8</sup>. Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, a porté sur 146 patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate qu'elle a suivis pendant un an. Ils ont reçu quotidiennement de façon aléatoire 459 mg d'un extrait de racine d'ortie ou un placebo. Les résultats ont montré que l'extrait pouvait être considéré comme une option thérapeutique sûre de l'hypertrophie bénigne de la prostate, particulièrement pour réduire les symptômes irritants et pour ses effets antiprolifératifs<sup>9</sup>. Une étude sur animaux de laboratoire a montré que l'extrait d'ortie pouvait inhiber (54,4 %) une hyperplasie bénigne de la prostate artificiellement induite chez des souris<sup>10</sup>. Ces résultats suggèrent que l'extrait pourrait être à la fois utilisé à titre préventif et comme traitement. Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo réalisée en Iran, 558 hommes ont reçu pendant six mois un placebo ou un extrait de racine d'ortie. À la fin de cette période de six mois, les sujets sous placebo ont reçu de l'extrait d'ortie. Tous ont poursuivi ce traitement pendant un total de 18 mois. Les résultats ont souligné que l'extrait d'ortie était plus efficace que le placebo sur toutes les mesures de la sévérité de l'hypertrophie bénigne de la prostate<sup>11</sup>.

### **Associé au palmier scie**

En Europe, l'extrait de racine d'ortie est fréquemment utilisé associé au palmier scie. Cette combinaison est justifiée puisque la racine d'ortie agit principalement à travers la voie alternative de signalisation dans les cellules de la prostate alors que le palmier scie intervient sur la première voie de signalisation en limitant l'activité du DHT. En effet, la racine d'ortie s'occupe du côté œstrogène de l'hypertrophie de la prostate tandis que le palmier scie s'occupe du côté androgène. Les deux plantes ont des effets anti-inflammatoires. Une étude randomisée en double aveugle a comparé les effets d'une association de palmier scie et d'ortie à ceux du finastéride, un traitement médicamenteux classique, sur 543 patients souffrant d'une hypertrophie bénigne de la prostate de stade I ou II. Les deux traitements se sont montrés aussi efficaces l'un que l'autre sur différents paramètres : taux de flux urinaire, durée de la miction, scores IPSS et évaluation de la qualité de vie des patients. L'efficacité des deux traitements a augmenté avec la durée du traitement. Ainsi, le score IPSS moyen est passé de 11,8 à 8 après quatre semaines de traitement avec l'association de plantes, puis à 6,5 après 48 semaines. Dans le groupe prenant du finastéride, ce score est passé de 11,8 à 8 au bout de 24 semaines et à 6,2 après 48 semaines. Les patients ont mieux supporté le traitement associant les deux plantes que le finastéride qui a provoqué une diminution de la libido, des dysfonctionnements sexuels incluant pour certains patients une impuissance<sup>12</sup>. Une vaste étude d'observation impliquant 419 urologues a suivi 2 030 patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate légère à modérée. Pendant 12 semaines, tous les patients ont reçu un mélange de palmier scie et de racine d'ortie. Des améliorations ont été observées à la fin de l'étude et, notamment : une augmentation du flux urinaire maximal de 25,8 %, du flux urinaire moyen de 29 %, une diminution du résidu post-mictionnel de 44,7 %, des mictions nocturnes de 50,4 %, de la dysurie (difficulté à la miction) de 62,1 %. 86 % des patients ont fait état d'améliorations.

Le lycopène est le caroténoïde qui donne leur couleur rouge ou rose à de nombreux fruits et légumes. On a montré que ce puissant antioxydant a des effets bénéfiques, notamment pour le cœur, la pression sanguine, la prostate, les os ou la peau.

Une nouvelle étude réalisée en Corée indique que le lycopène pourrait être bénéfique pour la santé du cœur en stimulant les défenses antioxydantes naturelles de l'organisme et par son effet protecteur contre les lésions de l'ADN dans les globules blancs. De plus, les effets bénéfiques apparents du lycopène englobent également une réduction de la pression sanguine systolique et des niveaux de la protéine C-réactive (CRP), un marqueur de l'inflammation considéré comme un facteur prédictif d'incidents liés à la santé cardio-vasculaire. Les chercheurs coréens ont recruté 126 hommes en bonne santé, âgés d'environ 34 ans et ayant un indice de masse corporelle d'environ 24. Ils ont choisi des sujets parmi eux, de façon aléatoire, et leur ont fait prendre quotidiennement 6 ou 15 mg de lycopène ou un placebo pendant huit semaines. A la fin de l'étude, les chercheurs ont constaté, chez les sujets ayant reçu du lycopène, une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (la SOD), une très importante enzyme antioxydante, tandis qu'elle a diminué chez ceux sous placebo. Cette augmentation a été plus importante avec la dose de 15 mg de lycopène. De plus, avec cette dose, les lésions sur l'ADN ont été également réduites. La fonction endothéliale, la fonction des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins, s'est trouvée améliorée de façon significative. Les niveaux de la CRP ont chuté de 57 % alors qu'aucune diminution n'a été observée dans les deux autres groupes. Ces résultats viennent s'ajouter aux articles de plus en plus nombreux sur les possibles effets protecteurs du lycopène dans l'athérosclérose grâce à un effet anti-inflammatoire et à la protection qu'il génère sur la fonction endothéliale. (*Atherosclerosis. Published ahead of print, doi : 10.1016/j.atherosclerosis . 2010.11.036*)



## **L'épidémiologie nutritionnelle**

Au cours des dernières années, un intérêt tout particulier a été porté à l'étude des relations entre l'alimentation et la santé. Dans ce domaine, l'approche épidémiologique vient compléter les approches cliniques et expérimentales, à finalité plus mécanistique. Cependant selon le type d'étude utilisée, les informations obtenues vont de la simple présomption jusqu'à la certitude en ce qui concerne l'existence d'un lien de causalité entre ces facteurs nutritionnels et les pathologies incriminées.

La corrélation entre la fréquence d'une pathologie dans diverses populations et les apports alimentaires de ces populations (études écologiques) correspond généralement à la première étape de la recherche, celle de la suggestion d'une relation. En effet, les populations ainsi comparées (souvent définies sur une base géographique) diffèrent a priori sur bien d'autres facteurs que le facteur alimentaire étudié : la relation ainsi établie " au niveau des groupes " ne constitue qu'une présomption quant à l'existence d'une relation concernant les individus eux-mêmes.

La comparaison de la consommation alimentaire de sujets malades et non malades issus d'une même population permet d'établir l'existence d'une relation individuelle entre le facteur et la maladie. Classiquement on distingue les études cas-témoins et les études prospectives. Ces dernières présentent l'avantage de pouvoir mesurer le facteur (apport alimentaire ou statut biochimique) avant que la maladie ne soit déclarée, permettant ainsi d'éviter un biais possible dans la comparaison. Mais la mise en évidence d'une relation individuelle entre un facteur nutritionnel et une maladie, si même elle est retrouvée, ne signifie pas l'existence d'une relation causale entre le facteur alimentaire et la maladie.

Les essais de prévention représentent l'étape ultime de la démarche épidémiologique : l'hypothèse " forte " d'une relation individuelle entre un facteur alimentaire et l'apparition d'une maladie doit conduire à l'élaboration d'une expérimentation sur une vaste échelle visant à montrer que la modification de ce facteur alimentaire entraîne une diminution de la fréquence de la maladie. Une réponse claire à cette question est un progrès essentiel puisqu'elle permet d'attribuer un sens causal à la relation et de choisir une éventuelle politique de santé publique, et ce même si les mécanismes intimes au niveau cellulaire ou moléculaire du lien mis en évidence sur le plan épidémiologique ne sont pas clairement démontrés.

## **1-Cancer et nutrition**

Le cancer est une maladie chronique dont l'étiologie est mal connue, mais dont on admet communément qu'elle est multifactorielle et multiphasique (Harris, 1991 ; Vainio et al., 1992 ; Barrett, 1993). De nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, peuvent concourir au développement du cancer et agir à différentes phases de la cancérogenèse. Les études épidémiologiques et expérimentales en laboratoire sur la nutrition et le cancer ont fourni de solides évidences sur le rôle potentiel de l'alimentation, ainsi que d'autres facteurs associés comme le poids corporel et l'activité physique, sur le développement de différents types de cancers. La recherche épidémiologique et les travaux expérimentaux dans ce domaine se sont développés dans les années soixante-dix avec le principal objectif d'identifier les aliments ou composants des aliments qui pourraient avoir un effet cancérogène. Cette approche était largement inspirée par la vision qui prédominait à l'époque que, seuls, les cancérogènes physiques ou chimiques pouvaient jouer un rôle fondamental dans la cancérogenèse humaine. Dans leurs formes les plus simples, ces modèles de cancérogenèse chimique ou physique requièrent la présence d'au moins un initiateur qui induit des mutations irréversibles de l'ADN et, éventuellement, d'un promoteur qui donne aux clones des cellules mutées un avantage sélectif pour se développer. Dans le cadre de ces modèles à la fois traditionnels, simples, et maintenant dépassés, les effets métaboliques potentiels de l'alimentation étaient donc considérés d'une importance secondaire et marginale. A la fin des années soixante, la multiplication des registres du cancer recueillant des informations sur la population générale, et non plus exclusivement sur des personnes hospitalisées, a permis d'obtenir, pour la première fois, des données fiables sur l'incidence de cancers spécifiques sur l'ensemble de la population. Ces résultats ont permis de confirmer l'extrême variation d'incidence de différents cancers à travers le monde, comme les cancers du poumon, du foie et de la vessie, et de montrer que les variations d'incidence de certaines localisations (ex. poumon, voies aérodigestives supérieures, foie, estomac) pouvaient être expliquées par des variations similaires de facteurs d'exposition comme le tabac, l'alcool ou le virus de l'hépatite B. Mais les données des registres du cancer ont également mis en évidence de larges variations d'incidence de cancers, tels que les cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre et du colorectum, dont les liens avec les facteurs d'exposition physique, chimique ou biologique connus jusqu'alors n'avaient jamais été identifiés. Ces observations ont permis de reformuler

des hypothèses et de considérer que l'apparition de certains cancers pouvait être déterminée par d'autres facteurs comme l'alimentation, l'état nutritionnel ou des facteurs métaboliques ou hormonaux. Au cours de ces vingt dernières années, un nombre considérable d'études rétrospectives de type cas-témoin, et plus récemment de larges études de cohorte, ont été menées avec l'objectif d'identifier les facteurs de risque alimentaires possiblement associés au cancer. Les résultats de ces études épidémiologiques et d'un large nombre d'études expérimentales sur la nutrition et le cancer ont été revus ces dernières années par trois comités d'experts indépendants qui ont réalisé une analyse critique et un important travail de synthèse:

1. En France, la commission "Prévention des cancers par l'alimentation" du "Centre national d'études et de recommandations sur la nutrition et l'alimentation" (CNERCA) (Riboli et al., 1996)/
2. Au niveau international, le "World cancer research fund/American Institute for cancer research (WCRF/AICR, 1997).
3. En Angleterre, le "Committee on medical aspects of food and nutrition policy" (COMA) (COMA, 1998)

Les analyses de ces trois commissions sur les relations entre l'alimentation et le cancer sont tout à fait concordantes. Ce chapitre en présente les principales conclusions.

### **1.1.1. Les évidences épidémiologiques**

#### **1.1.1.1. Fruits et légumes et cancer**

L'une des principales évidences actuelles sur la relation entre l'alimentation et le cancer, largement reconnue par tous les comités d'experts, est l'effet protecteur des fruits et des légumes sur la plupart des cancers, en particulier ceux des voies aérodigestives supérieures (cavité buccale, larynx, pharynx, oesophage), de l'estomac, du poumon et du côlon et rectum. Au cours de ces 30 dernières années, plus de 250 études de type cas-témoin, cohorte ou écologique ont été menées à travers le monde pour étudier la relation entre la consommation de fruits et/ou légumes et le cancer. Dans près de 80% d'entre elles, on a pu mettre en évidence un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes (WCRF/AICR, 1997). Pour la plupart des sites de cancers, les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles (premier quartile dans la distribution des consommations) ont un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets ayant les niveaux d'apports initiaux les plus élevés. Dans certains cas, on a également pu observer un rôle plus spécifique de certains fruits ou légumes. Par

exemple pour le cancer de l'estomac on a mis en évidence, en plus de l'effet globalement protecteur des fruits et légumes, un effet plus spécifiquement attribuable aux agrumes. Pour les cancers de la bouche et du pharynx, l'effet protecteur est plus directement associé à une consommation élevée d'agrumes et légumes verts. Le groupe des fruits et des légumes n'est pas une source énergétique importante de l'alimentation (moins de 5 %), mais il constitue l'une des principales sources en fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs. L'effet protecteur des fruits et des légumes pourrait s'expliquer ainsi par l'action de plusieurs de ces composants alimentaires dont les activités biologiques individuelles ou synergiques, démontrées sur des modèles expérimentaux cellulaires ou animaux, auraient un effet inhibiteur sur le développement du cancer. Plusieurs hypothèses actuelles sur le mode d'action des facteurs alimentaires tels que les vitamines et minéraux (notamment ceux ayant une activité antioxydante), particulièrement riches dans les fruits et les légumes, suggèrent différents mécanismes d'action possibles (Decloître et al., 1996b). Certains de ces minéraux, vitamines et microconstituants interviendraient dans la régulation de systèmes enzymatiques de métabolisation (neutralisation et élimination) des composés cancérigènes. D'autres, comme la vitamine C et les caroténoïdes (et la vitamine E) par exemple, interviendraient plus directement sur la protection de la molécule d'ADN, en prévenant l'action pro-oxydante des radicaux libres. Certains composés des fruits et des légumes favoriseraient et restaureraient les transmissions des signaux intercellulaires, altérées lors du développement tumoral par l'activation d'oncogènes et/ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, et dans la régulation des mécanismes de prolifération et différenciation cellulaire (vitamines, calcium). Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de certitudes sur les mécanismes de protection ou d'initiation/promotion impliqués dans le développement tumoral, et sur les composants alimentaires spécifiques qui seraient concernés. Ceci explique la prudence des recommandations préventives actuelles qui restent globales sur la consommation de " fruits/légumes ", sans donner de recommandations sur des composants alimentaires spécifiques.

#### **1.1.1.2. Sel et aliments conservés par salaison et cancer :**

Historiquement, les premiers composants de l'alimentation à avoir été soupçonnés d'être des facteurs de risque possibles du cancer de l'estomac sont les aliments conservés par salaison et fumés. La plupart des études menées jusqu'à présent ont montré qu'une consommation de poisson, viandes et de légumes conservés par salaison était associée à une augmentation du risque de développer un cancer de l'estomac, de l'ordre de 1,5 à près de 3 fois plus élevé selon le niveau de consommation et le type d'aliment (Riboli, 1996). Dans les études où le rôle spécifique du sel de table a été étudié, le sel a également été reconnu comme un facteur de risque du cancer de l'estomac, conjointement ou indépendamment de la consommation d'aliments salés. On a pu estimer que le risque de cancer de l'estomac était accru d'un facteur compris entre 1,5 et 6,7 pour les sujets ayant les niveaux de consommation de sel les plus élevés par rapport à ceux ayant les niveaux les plus bas. D'autres études par contre, n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative avec la consommation de sel.

#### **1.1.1.3. Viandes, poissons et cancer :**

Sept études de cohorte et vingt-six études cas-témoin ont étudié la relation entre la consommation de viandes et le cancer colorectal. Les études de cohorte ont montré soit une augmentation de risque soit aucune association. Deux tiers des études cas-témoin ont décrit une augmentation de risque associée à la consommation de viande, en particulier de viandes rouges (WCRF/AICR, 1997). Le risque observé reste cependant relativement faible ou modéré. Sur seize études, huit reportent un risque relatif supérieur à 1,5 ou statistiquement différent de 1 ; pour les huit autres, le risque se situe entre 0,75 et 1,5. Aucune des études considérées n'a rapporté de risque relatif inférieur à 0,75 ou statistiquement inférieur à 1 (c'est-à-dire montrant un effet protecteur des viandes). Ces résultats sont cependant encore sujet à controverse. En effet, il est difficile d'identifier les facteurs étiologiques spécifiquement en cause chez des individus dont l'alimentation est caractérisée à la fois par une consommation élevée en viandes et graisses, et où d'autres facteurs de risque associés (telles que les méthodes de cuisson et de conservation des viandes) sont également mis en cause dans l'apparition du cancer colorectal. Dans les études qui ont pu comparer l'effet spécifique des différents types de viande, il a été montré que les charcuteries seraient également associées à une augmentation de risque du cancer colorectal et de l'estomac, alors que la consommation de volailles n'est pas associée au

cancer colorectal (WCRF/AICR, 1997). Ces résultats ne sont pas encore totalement concluants et doivent être confirmés par un nombre élargi d'études épidémiologiques plus spécifiquement dédiées à ces hypothèses. On ne trouve pas d'augmentation de risque des cancers colorectaux associée à une consommation élevée de poisson. Trois études de cohorte et huit études cas-témoin n'ont trouvé aucune association entre le risque de cancer colorectal et la consommation de poisson (WCRF/AICR, 1997). Trois études cas-témoin ont trouvé une diminution de risque associée à une consommation élevée de poisson. Peu d'études ont étudié l'association entre la consommation de poisson (huiles de poisson) et le cancer du sein, mais les résultats obtenus jusqu'à présent ne montrent pas d'effet ou un effet faiblement protecteur. La cuisson d'aliments à des températures très élevées (barbecue, grillade, friture), en particulier en contact direct avec la flamme, conduit à la formation en surface de composés chimiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, amines hétérocycliques) dont certains ont montré des propriétés mutagènes et cancérigènes sur des animaux de laboratoire (CIRC-OMS, 1973). Bien que leur concentration dans les aliments varie en fonction des habitudes culinaires et qu'elle soit relativement faible quantitativement, les amines hétérocycliques figurent parmi les substances les plus mutagènes identifiées jusqu'à présent. Plusieurs études épidémiologiques indiquent une association positive entre les méthodes de cuisson à haute température, en particulier des viandes et poissons, et les cancers de l'estomac, du côlon et du rectum (Gerhardsson de Verdier et al., 1991 ; Schiffman et Felton, 1990; Pobst-Hensch et al., 1997). Ces résultats restent cependant controversés, en particulier pour ce qui concerne l'association entre la consommation de fritures et le cancer de l'estomac (WCRF/AICR, 1997, Willett et al., 1990). Les résultats de neuf études épidémiologiques sur la relation entre le cancer de l'estomac et la fréquence de consommation de viandes, poissons et autres aliments frits sont inconsistants.

#### **1.1.1.4. Acide folique et cancer :**

Les folates (vitamine B9) interviennent dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, composants structurels de l'ADN et de l'ARN, et participent de façon générale à la fois à la synthèse, la réparation, et la régulation de l'expression de l'ADN. Il existe un intérêt croissant quant au rôle potentiellement protecteur de l'acide folique (présents en grande quantité dans les végétaux verts, en particulier les épinards et la salade, le foie, les fromages à pâte fermentée,...) sur certains cancers. Plusieurs études épidémiologiques ont pu montrer que des apports alimentaires (Benito et al., 1993 ; Giovannucci et al., 1995 ; Glynn et al., 1996) ou des teneurs plasmatiques élevées en acide folique (Bird et al., 1995 ; Paspatis et al., 1995) étaient associés

à une diminution du risque de cancer et de polypes adénomateux du colorectum. De plus, on a récemment montré que des taux élevés d'homocystéine dans le sang, accumulation résultant d'un déficit d'apports alimentaires en folates (Chen et al., 1996 ; Ma et al., 1997), étaient associés à une augmentation du risque du cancer colorectal. On a également mis en évidence, dans le cadre d'une large étude prospective, que des taux plasmatique bas en folates étaient associés à une augmentation de risque du cancer colorectal chez des sujets présentant une mutation homozygote

d'un gène codant pour une enzyme (5, 10 méthylentetrahydrofolate, ou MTHFR) essentielle dans le métabolisme des folates. Cette observation a été confirmée par une autre étude qui a pu mettre en évidence une augmentation de risque du cancer colorectal chez des sujets porteurs d'un polymorphisme codant pour une autre enzyme (méthionine synthetase) également impliquée dans le métabolisme folates/méthionine/homocyst(e)ine (Ma et al., 1999). Les évidences qui supportent un rôle des folates dans l'étiologie du cancer colorectal sont encore limitées mais très prometteuses et il est probable que les folates soient également impliqués dans l'étiologie d'autres sites de cancers (Mason, 1995).

#### **1.1.1.5. Vitamines antioxydantes et cancer**

L'hypothèse d'une relation entre le niveau d'apports en vitamines antioxydantes et le risque ou la protection vis-à-vis des cancers repose sur des arguments mécanistiques et épidémiologiques (Galan et al., 1997 ; Hercberg et al., 1998). En effet au cours des dernières années, différents travaux ont suggéré le rôle des dérivés activés de l'oxygène (les radicaux libres) dans de nombreux processus pathologiques, notamment la cancérogenèse, et l'effet préventif éventuel de composés antioxydants tels que le bêta-carotène, la vitamine C, la vitamine E (mais également des oligoéléments antioxydants comme le sélénium et le zinc).

### **Radicaux libres et antioxydants :**

Les effets négatifs des radicaux libres sont liés au fait qu'ils contiennent des atomes avec un (ou plusieurs) électrons libres non appariés (des électrons dits "célibataires"). Par ce fait, ils sont particulièrement instables et ont tendance à chercher à se stabiliser en s'appariant avec un électron appartenant à une autre molécule. Ceci a donc comme conséquence de déstabiliser une molécule voisine, et d'entraîner une réaction en chaîne aboutissant à des destructions au niveau cellulaire. La production de radicaux libres est responsable d'attaques au niveau de structures cibles essentielles comme l'ADN et les membranes cellulaires. Elle peut aboutir à des destructions de l'architecture membranaire. Ces atteintes cellulaires sont aujourd'hui impliquées dans le développement de la cancérogenèse. Les micronutriments ayant une activité antioxydante sont donc susceptibles d'intervenir dans les mécanismes de protection contre la production de métabolites de l'oxygène actif: c'est le cas de certaines vitamines (vitamines E, C et bêta-carotène carotène) et de certains oligoéléments (zinc, sélénium). Des apports insuffisants en vitamines et oligoéléments antioxydants seraient ainsi susceptibles de réduire les capacités de défense de l'organisme contre les agressions des dérivés activés de l'oxygène qui pourraient être impliquées dans les processus cellulaires jouant un rôle dans le déterminisme du développement de certains cancers.



L'évidence d'une association entre la consommation de fruits et légumes et risque de cancer (décrite précédemment) et le fait que ces aliments sont les principales sources d'antioxydants majeurs ont amené un regain d'intérêt sur le rôle de la vitamine C, des caroténoïdes et de la vitamine E.

- Les études épidémiologiques suggèrent une forte relation inverse entre le risque de cancer et les apports alimentaires ou le niveau plasmatique de bêta-carotène (Van Poppel et al., 1995). Quatorze études cas-témoins et 12 études prospectives ont montré que des apports alimentaires élevés en bêta-carotène sont associés à une réduction du risque de cancer de 10 à 70 %. Seule une étude ne retrouve pas ce lien (Knekt et al., 1988). - Pour la plupart des sites de cancers étudiés dans une cinquantaine d'études épidémiologiques, les sujets dont les apports en vitamine C sont les plus faibles (premier quartile dans la distribution des consommations, c'est-à-dire les plus petits consommateurs) ont un risque relatif de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets dont les niveaux d'apports initiaux étaient les plus élevés (Byers et al., 1995). - Pour la vitamine E, cette relation a été démontrée dans 3 études d'observation pour le cancer de l'estomac, 2 pour le cancer colorectal, 2 pour le cancer du poumon et dans 5 études pour le cancer du sein. En ce qui concerne les études s'appuyant sur les taux sanguins de vitamine E réalisées dans le cadre d'études prospectives, seule une faible association a été retrouvée entre taux sanguin de vitamine E (à l'entrée dans l'étude) et le risque de développement ultérieur d'un cancer (Block et al., 1992). Dans une étude prospective réalisée en Finlande, le risque relatif de développer un cancer du poumon est multiplié par 6,6 chez les hommes dont les taux sériques d'alpha-tocophérol sont les plus faibles ; par 2,6 chez ceux dont les taux sériques de bêta-carotène sont les plus faibles et par 1,5 pour ceux dont les taux de sélénium sérique sont les plus faibles ; ils sont multipliés par 12 chez les sujets ayant les taux sériques les plus bas pour l'ensemble des 3 micronutriments (Knekt, 1992). Au total, si les études épidémiologiques d'observation suggèrent une relation entre le statut en micronutriments antioxydants et le risque de cancers, les essais d'intervention donnent des résultats qui peuvent paraître contradictoires. Si l'étude "Nutritional intervention trials in Linxian" (Blot et al., 1993), réalisée dans une population générale de 29 000 chinois suivis pendant 8 années, a montré un effet bénéfique de l'association à doses nutritionnelles de bêta-carotène, vitamine E et sélénium sur la mortalité totale (réduction de 9 %), la mortalité due aux cancers tous sites confondus (réduction de 13 %), et la mortalité du cancer de l'estomac (réduction de 21 %), deux études d'intervention

réalisées en Finlande (The ATBC Prevention study group, 1994) et aux USA (l'étude CARET, Omenn et al., 1996) n'ont pas retrouvé d'effet protecteur de la supplémentation. Au contraire, elles ont mis en évidence une incidence de cancer du poumon significativement plus élevée dans le groupe recevant des doses relativement fortes de bêta-carotène (seul ou associé à la vitamine E ou à la vitamine A). Dernièrement, l'étude "Physician health study" aux USA (Hennekens et al., 1996), après 12 ans de suivi, n'a pas retrouvé sur une population de 22 000 médecins américains (parmi lesquels un faible pourcentage de fumeurs) d'effets positifs ou négatifs de la supplémentation à long terme avec des doses relativement fortes de bêta-carotène. Les apparentes contradictions dans les résultats de ces essais peuvent être expliquées par les populations d'étude qui ne sont pas comparables (population générale ou population à haut risque de pathologies ; sujets déficients ou bien nourris), les différentes doses utilisées pour la supplémentation (niveau "nutritionnel" ou doses plus fortes, de type pharmacologique), le nombre de nutriments antioxydants testés (un, deux ou plus) et enfin le type d'administration (antioxydant seul ou dans le cadre d'une association équilibrée). Différents arguments justifient aujourd'hui l'intérêt d'une combinaison de micronutriments antioxydants synergiques et d'activité complémentaire à des niveaux de type nutritionnel pour la prévention primaire des maladies chroniques :

1. La plupart des études d'observation montrant une relation entre les apports alimentaires en antioxydants et le risque de cancers mettent en évidence un effet positif dans le groupe des sujets ayant les apports alimentaires les plus élevés de ces micronutriments antioxydants. Ces sujets ont un niveau élevé de consommation de ces nutriments, mais ils restent presque toujours à un niveau d'apport de type alimentaire et non pas pharmacologique. D'autre part, les taux sanguins des vitamines ou des éléments-traces associés à un moindre risque de maladies correspondent à des valeurs obtenues avec les apports alimentaires les plus élevés, et non pas avec des suppléments médicamenteux. Dans les essais d'intervention " négatifs " - ATBC, CARET - la supplémentation avec des doses relativement fortes de bêta-carotène est associée à une augmentation très marquée des taux sanguins de bêta-carotène (les taux initiaux ont été multipliés respectivement par 18 dans l'étude ATBC et par 12 dans l'étude CARET après quelques années de supplémentation). Ces niveaux sont nettement plus élevés que ceux associés à un moindre risque de pathologies tels que ceux décrits dans les études Épidémiologiques d'observation. Il est à noter que le seul essai d'intervention retrouvant une efficacité en termes de réduction de la mortalité, et notamment de la mortalité par cancer, est l'étude chinoise développée dans le Linxian utilisant une combinaison d'antioxydants à des doses nutritionnelles.

2. Sur les 3 essais d'intervention utilisant des doses relativement élevées de vitamines antioxydantes, deux de ces études portant sur des sujets à haut risque (grands fumeurs ou travailleurs de l'amiante), - ATBC et CARET - ont retrouvé un taux de cancer du poumon significativement plus élevé dans les groupes de sujets recevant des niveaux relativement élevés de bêta-carotène. A l'inverse, l'étude "Linxian" qui testait une combinaison de bêta-carotène, vitamine E et sélénium, à des doses de type nutritionnel, a démontré un effet positif sur la mortalité globale et l'incidence des cancers (notamment de l'oesophage et de l'estomac) sans retrouver d'effet négatif. Ainsi, ces études suggèrent que les doses nutritionnelles semblent particulièrement efficaces tout en garantissant une totale innocuité.

3. Il a été démontré expérimentalement que des fortes doses d'antioxydants pouvaient avoir un effet pro-oxydant, et donc avoir des conséquences antagonistes (Buttke, 1994). Par ailleurs, les radicaux libres induisent un processus génétiquement déterminé, l'apoptose, qui est connu comme étant un processus bénéfique qui protège contre le cancer et diverses anomalies immunitaires. L'apoptose permet un suicide "altruiste" des cellules éventuellement endommagées (comme les cellules cancéreuses) et aboutit à leur élimination. Des fortes doses d'antioxydants pourraient entraîner une réduction ou une suppression des mécanismes de l'apoptose. Ce phénomène pourrait expliquer l'effet négatif potentiel sur l'incidence des cancers du poumon observé dans les études ATBC et CARET, où la supplémentation consistait en des doses relativement fortes de bêta-carotène chez des grands fumeurs. Il est possible que les sujets qui sont, et ont été, de grands fumeurs sur une longue période de leur vie, aient des cellules cancéreuses présentes dans leurs poumons, dont l'autodestruction a pu être bloquée par l'apport massif de bêta-carotène. Ainsi, contrairement aux apports nutritionnels qui semblent avoir un effet protecteur au niveau cellulaire, de fortes doses d'antioxydants pourraient avoir des effets délétères sur les mécanismes de défense cellulaire, favorisant ainsi dans diverses circonstances le développement de processus cellulaires aboutissant à des pathologies telles que le cancer.

4. De nombreux arguments supportent l'hypothèse d'une efficacité de la combinaison équilibrée de plusieurs antioxydants. En effet, il existe des interrelations métaboliques entre les différents nutriments antioxydants avec des effets complémentaires et synergiques pour certains d'entre eux. Il apparaît donc raisonnable de retenir comme optimal le niveau des micronutriments antioxydants correspondant aux apports alimentaires les plus élevés des études d'observation, tels que rencontrés chez les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus élevés.

#### **1.1.1.6. Sélénium et cancer :**

Le sélénium est un oligoélément ayant une activité antioxydante. Il agit au niveau de la glutathion peroxydase, enzyme permettant la dégradation des radicaux libres au niveau cellulaire. Il existe un certain nombre d'évidences épidémiologiques qui montrent qu'une alimentation riche en sélénium protégerait contre le cancer du poumon. Treize études de cohorte et trois études cas-témoin ont observé la relation entre le niveau de sélénium dans les tissus (sang, urine, cheveux ou ongles) et le cancer du poumon (WCRF/AICR, 1997). Deux études de cohorte ont trouvé un effet fortement protecteur, et la plupart des autres une diminution de risque, confirmée également par des études écologiques. Les résultats disponibles pour les autres sites de cancer (estomac, foie, thyroïde, côlon et rectum, sein) sont encore limités ou peu conclusifs (WCRF/AICR, 1997).

Un certain nombre d'études expérimentales animales ont montré que le sélénium, administré à des doses proches du niveau de toxicité limite le développement du cancer pulmonaire et d'autres (Ip et al., 1992 ; El-Bayoumy et al., 1993). Chez l'homme, la supplémentation en sélénium à des doses plus physiologiques a montré, dans des études d'intervention randomisées, des résultats prometteurs (Blot, 1997) qui suscitent un intérêt scientifique intense et laissent entrevoir des perspectives de chimioprévention du cancer du poumon par une supplémentation en sélénium (Combs et Gray, 1998 ; Khuri et Lippman, 2000).

Un essai de supplémentation randomisé en double aveugle par 200 µg de sélénium, pendant 4,5 ans, chez des patients présentant des lésions pré-cancéreuses de la peau, n'a pas démontré d'effets sur les cancers de la peau mais a retrouvé une réduction de 42 % de l'incidence des cancers de la prostate (Clarck et al., 1996 ; Clarck et al., 1998). Il est cependant prudent d'attendre les résultats des études en cours et de disposer d'un nombre suffisant d'évidences épidémiologiques et cliniques pour conclure sur le bénéfice éventuel d'une supplémentation sur la chimioprévention d'un cancer, quel qu'il soit, et de mieux comprendre les facteurs qui le détermineraient.

#### **1.1.1.7. Equilibre énergétique, hormonal et cancer :**

Différentes études épidémiologiques ont montré, à des degrés divers, qu'un excès de poids corporel était associé à une augmentation de risque du cancer de l'endomètre, du sein après ménopause et du côlon. L'observation la plus solide notée jusqu'à présent, est l'association entre le poids corporel et le cancer de l'endomètre dont le risque est augmenté d'un facteur de

deux à trois chez les femmes obèses comparées à des femmes de poids normal, et ceci, à la fois avant et après la ménopause. Une explication biologique possible de cette association est que le tissu adipeux est riche en aromatase, enzyme qui convertit des précurseurs en oestrone, et augmente, indirectement, la stimulation oestrogénique de la muqueuse de l'endomètre. La majorité des études cas-témoins et des études prospectives ont trouvé qu'une augmentation du poids corporel (estimé comme le ratio entre le poids du sujet divisé par sa taille au carré) augmentait le cancer du sein chez des femmes postménopausées. Après la ménopause, l'obésité aurait un effet stimulateur de la production périphérique d'oestrogènes, par opposition à la cessation de l'activité ovarienne. On a également montré un effet protecteur important de l'activité physique sur le cancer du côlon. Plus d'une dizaine d'études cas-témoins et de cohorte respectivement, ont observé qu'une pratique régulière d'activité physique était associée à une diminution du risque de cancer du côlon. Cette réduction est de l'ordre de 60% lorsqu'on compare des sujets ayant une activité physique importante par rapport à des individus sédentaires. L'effet protecteur de l'activité physique est moins notable pour le cancer rectal. Des niveaux élevés en activité physique auraient un effet globalement protecteur sur l'ensemble des cancers (WCRF/AICR, 1997). Récemment, plusieurs études prospectives ont montré que des niveaux élevés en hormones stéroïdes endogènes à l'entrée dans l'étude, essentiellement oestrogènes et testostérone, étaient associés à une augmentation du risque du cancer du sein d'un facteur de 3 à 6 (Toniolo et al., 1995 ; Berrino et al., 1996 ; Dorgan et al., 1996), alors qu'une autre étude a montré qu'un niveau élevé en testostérone augmentait le risque de cancer de la prostate (Gann et al., 1996). Ces études ont également montré que des niveaux bas en globuline se liant aux hormones sexuelles (*sex-hormone binding globulin* ou *SHBG*), et donc des taux élevés d'oestradiol biodisponible non lié à la SHBG, sont également associés avec une augmentation du risque du cancer du sein. Ce profil endocrinien est en général également associé à l'obésité et à une hyperinsulinémie chronique, dont il est probablement le résultat. Le lien entre obésité, mode de vie sédentaire et cancer, en particulier du sein (Chan et al., 1998), du côlon (Ma et al., 1999), de la prostate et possiblement d'autres cancers, pourrait donc être assuré par les métabolismes de l'insuline, de la SHBG et des hormones stéroïdes. Un lien d'une importance égale pourrait aussi exister entre l'alimentation et le cancer par le biais du contrôle de la production d'IGF (insulin-like growth factor) et ses protéines de transport (IGF-BP). Des études récentes ont montré que des taux élevés d'IGF1 (ajustés pour les niveaux d'IGFBP3), étaient de bons prédicteurs du risque de développer un cancer de la prostate (Chan et al. 1998) et du côlon (Ma et al., 1999). Plus récemment on a trouvé, dans une large étude de cohorte "New-York women's health study", que des taux élevés en c-peptide, un marqueur sérique de

la sécrétion d'insuline, étaient fortement associés au risque de développer un cancer du côlon (Kaaks et al. 2000). Les variations dans les niveaux d'oestrogènes, androgènes, IGF et leurs protéines sont probablement déterminées à la fois par des facteurs environnementaux et de mode de vie, et par des caractéristiques génétiques, comme le suggèrent des études récentes sur les polymorphismes de gènes codants pour des enzymes intervenant dans la régulation du métabolisme des hormones stéroïdes et de leurs récepteurs.

### **1.1.2. Principaux sujets de controverse actuels :**

Deux domaines de recherche majeurs de ces dernières décennies en nutrition sont actuellement sujets à controverse. Ils concernent l'association entre la consommation de graisses et de fibres alimentaires et le cancer.

#### **➤ *Graisses et cancer***

Les données épidémiologiques accumulées jusqu'à présent suggèrent une association positive possible entre une consommation élevée de graisses totales et les cancers du poumon, côlon et rectum, sein et prostate. Ces résultats sont cependant pour la plupart controversés. Pour le cancer colorectal, par exemple, la majorité des études cas-témoin initialement menées observaient un risque associé à l'augmentation de graisses, mais ces résultats sont contredits par la plupart des études cas-témoin et de cohorte plus récentes (WCRF/AICR, 1997). Ceci pourrait s'expliquer, partiellement au moins, par l'introduction de l'ajustement des apports en graisses en fonction de l'apport énergétique total dans l'analyse statistique et par l'amélioration des méthodes d'enquêtes alimentaires utilisées en épidémiologie. Cependant trois études écologiques et les études expérimentales sur l'animal trouvent une association positive avec la consommation de graisses totales. La plupart des études de cohorte ne soutiennent pas l'hypothèse d'une association entre la consommation de graisses et le cancer du sein. Les études cas-témoin donnent globalement des résultats plus hétérogènes, avec un risque le plus souvent modeste ou modéré. La majorité des études cas-témoin et de cohorte menées jusqu'à présent sur le cancer de la prostate trouvent un risque associé à une consommation élevée de graisses totales, mais la plupart de ces résultats ne sont pas ajustés pour l'énergie. Les résultats concernant le cancer du poumon sont plus consistants et montrent une association positive avec la consommation de graisses totales. Les données et les évidences sur les cancers de l'ovaire, endomètre et de la vessie sont encore insuffisantes pour conclure. Les études qui ont porté sur l'association entre les fractions ou composants lipidiques (acides gras, cholestérol) suggèrent

une association positive possible entre une consommation élevée en acides gras saturés et les cancers du poumon, côlon et rectum, sein, endomètre et prostate. Il existe peu d'évidence scientifique sur un rôle potentiel des acides gras monoinsaturés dans l'étiologie du cancer. Les études sur le cancer du sein suggèrent qu'il n'y a probablement pas d'association avec la consommation en acides gras monoinsaturés, mais également avec les acides gras polyinsaturés et le cholestérol. Un certain nombre d'explications ont été avancées pour expliquer le manque d'évidence scientifique et de consistance des résultats épidémiologiques sur la relation entre la consommation de graisses totales et le cancer :

- La plupart des études ont été menées dans les pays industrialisés où la consommation en graisses est particulièrement élevée par rapport à d'autres régions du monde. Ceci peut représenter un handicap méthodologique sérieux. En effet, bien que la consommation en graisses de ces pays soit élevée, elle varie dans une fourchette relativement étroite. Si la notion quantitative de l'apport en graisses est déterminante dans l'étiologie du cancer (e.g. ration < 20-25%) les études menées exclusivement dans les pays industrialisés ne disposent pas, à titre de comparaison, d'un nombre de sujets suffisants à ces taux de consommation.
- La consommation de graisses et l'énergie totale sont fortement corrélées, particulièrement dans les pays industrialisés. Ceci est également vrai entre les viandes et dérivés, produits laitiers, ou les acides gras saturés, cholestérol, et acides gras trans qui sont fortement corrélés avec les graisses totales. Le manque d'indépendance entre ces variables rend l'analyse, l'interprétation des résultats, et l'identification des facteurs causals particulièrement difficiles.
- Il existe également des problèmes méthodologiques plus ou moins spécifiques à l'estimation de la consommation en graisses. Historiquement, les premières études épidémiologiques utilisaient des questionnaires de fréquence non (ou semi-) quantitatifs peu adaptés pour mesurer, en particulier, les matières grasses d'assaisonnement ou de cuisson. Bien que des efforts aient été faits pour améliorer les questionnaires d'enquête alimentaire utilisés en épidémiologie, il existe de grandes différences méthodologiques entre les études, en particulier pour estimer la consommation de graisses. Ce problème est majoré par une difficulté intrinsèque, pour le sujet, à estimer les quantités de graisses consommées, et une certaine tendance, à sous-rapporter ces aliments.
- Tous les résultats disponibles dans la littérature ne sont pas ajustés pour l'énergie, ce qui pourrait en partie expliquer l'inconsistance des résultats observés. Cet ajustement a l'avantage de rendre les données plus comparables, et d'étudier l'association entre la consommation de graisses et le cancer non plus de façon absolue mais proportionnelle à l'apport énergétique total. De plus, l'ajustement simule mieux les conditions

des études expérimentales où la composition de la ration est changée tout en maintenant l'apport énergétique constant. Cependant ces études sont confrontées au problème qu'une diminution des graisses doit être compensée, pour conserver un apport isocalorique, par l'augmentation des autres composants fournisseurs d'énergie comme les hydrates de carbone, et dans une moindre mesure les protéines, et que ces derniers pourraient également être associés au cancer.

### ➤ *Fibres alimentaires et cancers*

Un nombre important d'études à la fois écologiques, expérimentales et épidémiologiques, en particulier de type cas-témoin, supportent l'idée d'un effet protecteur des fibres alimentaires/polysaccharides autres que l'amidon sur les cancers du côlon et du rectum, du pancréas et du sein (WCRF/AICR, 1997, Meflah et al., 1996). Sur six études cas-témoin qui ont étudié la relation entre le cancer du pancréas et la consommation de fibres, cinq ont trouvé un effet protecteur. La presque totalité des études cas-témoin sur le cancer colorectal qui inclut également une métaanalyse (Howe et al., 1992) suggère un effet protecteur des fibres. Les évidences sont moins fortes en ce qui concerne le cancer du sein. Les études qui ont tenu compte de l'origine des fibres ont montré un effet protecteur plus souvent associé aux fibres de légumes (9 études sur 13) qu'à celles des céréales (4 études sur 10) ; ceci pourrait cependant révéler un effet plus lié aux différences existant entre les groupes alimentaires considérés qu'à des effets variant en fonction de l'origine des fibres (Meflah et al., 1996).

Les résultats sur l'effet potentiellement protecteur des fibres sont cependant contredits par certaines études de cohorte. Sur quatre études de cohorte conduites aux USA, au Japon et à Hawaï, deux montrent un effet protecteur modeste non significatif ou pas d'effet du tout des fibres totales ou spécifiques d'un groupe alimentaire, sur le cancer colorectal (Hirayama et al., 1981 ; Willett et al., 1990 ; Stemmermann et al., 1984 ; Phillips et Snowdon, 1985). De plus, les études d'intervention randomisées mises en place pour évaluer l'effet d'une supplémentation en fibres ou d'une alimentation riche en fibres sur les récives de polypes colorectaux ont montré des résultats négatifs ou modérément protecteurs. Deux études (Decosse et al., 1989, McKeown-Eyssen et al., 1994) n'ont montré aucun effet, ou un effet modeste sur les récives, chez des sujets ayant strictement suivi le régime. Dans une plus grande étude (MCLennan et al., 1995), la supplémentation en son ou la réduction des graisses alimentaires a conduit à une réduction significative du nombre de récives chez les sujets ayant à la fois une alimentation restreinte en graisses totales et supplémentation en fibres. D'autres études de ce type sont en cours mais les résultats ne sont pas encore disponibles. Bien que l'ensemble de ces données suggèrent un effet probablement protecteur des fibres, on se doit d'être prudent quant