

## Aspects alimentaires ou non du cancer du côlon et du rectum

**Edward Giovannucci,  
Channing Laboratory, Department of Medicine  
Harvard Medical School & Brigham and Women's Hospital, Boston, MA  
et Departments of Nutrition and Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA**

### Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est l'une des affections malignes les plus courantes en Occident. Cette forme de cancer survient aussi fréquemment chez les hommes que chez les femmes. En Amérique du Nord, le facteur de risque à vie de souffrir de CCR invasif est d'environ 1 chance sur 17 chez les hommes et les femmes<sup>1</sup>. Après les cancers du sein et des poumons, il se range au troisième rang quant à l'incidence de cancer non dermique et de décès des suites de cancer chez la femme. Chez les femmes de 75 ans et plus, le cancer colorectal cause plus de décès que le cancer du sein<sup>1</sup>. Chez l'homme, l'incidence de CCR n'est devancée que par les cancers des poumons et de la prostate.

La majorité des CCR prennent la forme d'adénocarcinomes, qui évoluent de polypes adénomateux bénins existants, aussi appelés adénomes. La majorité des adénomes n'évoluent pas au stade malin; même s'ils le font, il peut se passer une dizaine d'années ou plus avant la transformation maligne<sup>2</sup>. Le retrait d'un adénome pré-malin, habituellement par colonoscopie, préviendrait le cancer. Le traitement du cancer du côlon consiste généralement à extraire la moitié ou plus du gros intestin. Après la chirurgie, on peut avoir recours à la chimiothérapie pour traiter les micrométastases. De façon générale, le taux de survie sur cinq ans est d'environ 50 à 60%, mais il diminue énormément au stade avancé de la maladie. Les procédures endoscopiques jouent un rôle crucial tant dans l'identification et le retrait d'adénomes précurseurs que dans la détection du cancer à un stade précoce, où il se prête mieux au traitement.

Le facteur de risque de CCR augmente d'environ du double si un membre de la famille immédiate en souffre<sup>3</sup>. Bien qu'il ne faille pas négliger cette composante héréditaire, une prédisposition génétique élevée ne compte que pour une faible proportion des cas<sup>3</sup>. Ainsi, le risque de CCR est fortement lié à des causes externes ou non génétiques. Il y a environ vingt ans, les épidémiologistes de renom Doll et Peto ont établi des comparaisons internationales sur les taux de prévalence dus à l'exposition et sur les taux de décès, pour estimer que plus de 90% des cas de cancer du côlon résultent de conséquences non génétiques mais principalement alimentaires<sup>4</sup>. Par exemple, on a conféré un effet protecteur aux gens dont l'alimentation contient des apports élevés en fibre, en fruits et légumes, en folate, en calcium et en vitamine D, alors que la consommation de gras animal, de viande rouge et d'alcool pourrait favoriser le risque. Au cours des dernières années, il est apparu évident que les facteurs non alimentaires, particulièrement le tabagisme, l'obésité et le style de vie sédentaire, jouent également des rôles importants. Ce rapport se penche brièvement sur les récentes recherches qui viennent confirmer le rôle que jouent ces facteurs externes sur le risque de souffrir de CCR.

### Obésité

D nombreuses études épidémiologiques<sup>5,6</sup> rapportent qu'un indice de masse corporelle élevé (soit le poids divisé par le carré de la grandeur), une mesure d'obésité, est lié à un risque élevé de CCR. Cette relation est plus marquée chez les hommes que chez les femmes, mais elle est présente dans les deux cas. On reconnaît depuis longtemps que la diminution de l'apport énergétique réduit l'incidence de tumeur chez les rongeurs. Le mécanisme peut être lié à la réduction d'insuline en circulation, un agent favorisant la croissance des tumeurs<sup>7</sup>. Dans la même veine, l'obésité facio-tronculaire, déterminée par exemple par un rapport taille-hanche élevé, accompagne l'hyperinsulinémie et constitue également un facteur de risque indépendant de CCR<sup>8</sup>. Des études récentes ont également fait le lien entre le diabète non insulino-dépendant et des facteurs de croissance élevés d'insuline et de produits similaires d'une part, et une augmentation du risque de CCR d'autre part.

### Activité physique

Plus de 50 études ont examiné la relation entre les activités professionnelles et de loisirs, et le risque de CCR<sup>8</sup>. Celles-ci ont constamment démontré que les gens actifs connaissent une réduction du risque d'environ 50% en comparaison des inactifs<sup>8</sup>. Le gradient des avantages couvre les niveaux d'activité faibles à élevés<sup>7</sup>. Dans l'étude Nurses' Health, les femmes dont les temps de loisirs excédaient l'équivalent d'une course de 2 heures par semaine présentaient environ la moitié du risque total de souffrir de cancer du côlon par rapport à celles dont le niveau d'activité physique était faible<sup>6</sup>. Même la marche vive s'est montrée bénéfique. L'activité physique peut influencer le risque de CCR en aidant à maintenir le poids corporel, ce qui en retour influence l'hyperinsulinémie<sup>7</sup>, en réduisant directement les taux d'insuline, en accentuant la réponse musculaire à l'insuline, et en stimulant le transit intestinal<sup>9</sup>.

### Tabagisme

Fumer est maintenant établi comme un facteur de risque clair de CCR<sup>10</sup>. Cela peut sembler surprenant pour certains car beaucoup d'études antérieures n'ont montré aucun lien entre la cigarette et le CCR<sup>3</sup>. Toutefois, la plupart de ces études ne prenaient pas en considération de longue période de latence ou d'induction entre l'exposition à la cigarette et le risque de CCR. Beaucoup d'études démontrent maintenant que l'usage de tabac fait augmenter le risque de CCR, mais après une période d'environ 35 à 40 ans<sup>10</sup>. Ces conclusions indiquent que les constituants de la fumée du tabac sont probablement initiateurs du processus de la carcinogenèse. Beaucoup d'études appuient cette conclusion en démontrant que les fumeurs présentent un plus fort risque d'adénome précurseur<sup>11</sup>. L'augmentation du facteur de risque peut ne devenir apparente que des décennies après que la personne a commencé à fumer.

### Alcool

Bien que toutes les études ne soient pas constantes, la plupart des études épidémiologiques appuient une association entre la consommation d'alcool et le risque de CCR<sup>3</sup>. Par exemple, lors d'une étude prospective d'envergure, les hommes qui consommaient plus de 2 verres par jour présentaient un risque environ deux fois plus élevé de CCR, par rapport à ceux qui s'abstenaient ou qui ne consommaient pas régulièrement<sup>12</sup>. Des conclusions récentes laissent entendre que l'apport en alcool peut s'avérer nuisible principalement lorsqu'au moins un oligo-élément est carencé. Le meilleur candidat serait le folate ou l'acide folique, l'alcool étant un fort antagoniste du métabolisme du folate. De faibles taux de folate semblent faire augmenter le risque de CCR. Il semble également que le risque plus élevé de CCR associé à une consommation élevée d'alcool soit plus évident lorsque l'apport en folate est faible, mais que le risque de CCR chez les buveurs ne soit pas notamment plus élevé lorsque l'apport en folate est relativement élevé<sup>12</sup>. Le rôle du folate est repris plus en détail plus bas.

### Médicaments : usage d'aspirine et d'oestrogène post-ménopausique

Deux médicaments d'usage courant, l'aspirine et l'oestrogène post-ménopausique de remplacement, ont démontré des signes d'agent anti-cancer colorectal. Bien que les données ne soient pas définitives, une association inverse a été décelée régulièrement pour chacun de ces agents dans un très grand nombre d'études<sup>13-16</sup>. Pour les oestrogènes post-ménopausiques, l'usage récent confère un meilleur effet protecteur qu'un usage distant, alors que pour l'aspirine, la réduction du risque est plus marquée lors d'un usage constant à long terme<sup>17</sup>. Les preuves épidémiologiques sont très respectables dans les deux cas, particulièrement pour l'aspirine, mais les deux présentent aussi des défauts potentiels et d'autres bénéfices. Ainsi, la question à savoir si ces agents devraient être utilisés ne s'arrête pas au risque de CCR, mais concerne plutôt la santé générale.

### Alimentation

Tel que mentionné, l'alimentation joue un rôle important dans la mesure où elle contribue à l'équilibre énergétique et peut-être même à l'hyperinsulinémie. Toutefois, certaines composantes alimentaires peuvent faire augmenter ou diminuer le risque de CCR. Par exemple, la consommation de viande rouge fait augmenter le risque de CCR et parmi les aliments au potentiel bénéfique on retrouve les fruits, les légumes, les fibres et des vitamines et minéraux spécifiques, particulièrement le folate et le calcium.

### Gras animal et viande rouge

Dans tous les pays, les taux d'incidence et de mortalité en fonction de l'âge associés au CCR sont en corrélation avec la consommation nationale *per capita* de viande et de gras animal<sup>18</sup>. Toutefois,

l'apport *per capita* en gras et en viande peut être un marqueur du style de vie occidental, comme l'inactivité physique et l'obésité. Les études épidémiologiques n'ont pas généralement consacré le gras total ou le gras animal comme facteur de prédisposition indépendant de risque de cancer colorectal, du moins à part de toute contribution qu'ils peuvent avoir sur l'obésité. Cependant, des études prospectives agrégées tendent à dégager une association positive entre l'apport en viande rouge, particulièrement les viandes traitées, et le risque de CCR<sup>19</sup>. On ne sait pas pourquoi les viandes rouges ou traitées seraient associées à un risque plus élevé de CCR. Des hypothèses récentes mettent l'accent sur la présence d'amines hétérocycliques mutagènes qui se forment lorsque la viande est cuite à haute température (comme sur le barbecue, sur le gril ou en friture), ou de nitrates utilisés pour le traitement<sup>19</sup>, bien que les preuves ne soient pas concluantes<sup>20</sup>.

### Fruits, légumes et fibres

Voici maintenant près de trois décennies, Burkitt a observé de faibles taux de cancer colorectal dans les régions d'Afrique où l'apport en fibre est élevé, le prédisposant à avancer l'hypothèse selon laquelle les fibres font baisser le risque de CCR<sup>21</sup>. Les fibres alimentaires consistent en polysaccharides des parois cellulaires végétales (pectine, cellulose, hémicellulose) et en lignine, lesquels ne peuvent être hydrolysés par les enzymes digestives humaines. Les fibres peuvent faire augmenter la masse de matières fécales, et peut-être diluer des carcinogènes<sup>21</sup>. Malgré l'attrait naturel que pose une hypothèse fibre-CCR, elle n'a jamais été secondée par des études prospectives et épidémiologiques alimentaires ou des essais cliniques randomisés portant sur des adénomes colorectaux récurrents<sup>22,23</sup>. Bon nombre d'études antérieures ont porté à conférer un effet protecteur aux légumes et peut-être même à y inclure les fruits<sup>3</sup>, alors que des études récentes ont aussi jeté une ombre sur cette importance<sup>24</sup>. Dans beaucoup d'études menées antérieurement, un apport élevé en fruits et légumes peut avoir indiqué un style de vie sain dans l'ensemble. Lors d'études plus récentes, lorsque les investigateurs ont effectué des contrôles statistiques pour les facteurs de risque de CCR récemment identifiés, comprenant l'activité physique, le tabagisme et l'obésité, l'effet des fibres et des légumes s'est avéré considérablement plus faible<sup>25</sup>. Néanmoins, tel que mentionné ci-bas, on accumule de plus en plus de preuves que certains oligo-éléments qui se retrouvent en bonnes quantités dans les fruits et légumes pourraient jouer un rôle bénéfique.

### Folate

Les composés de la catégorie des folates fournissent des groupes méthyles à une multitude de voies biochimiques, comprenant la synthèse thymine de l'uracil et la conversion de l'homocystéine en méthionine, principal donneur méthyle dans la méthylation de l'ADN<sup>26</sup>. Les effets adverses d'un bilan réduit en méthyle (c.-à-d. mauvaise incorporation dans l'ADN, en faveur de l'uridylylate au lieu de la thymidylate et les dommages subséquents à une tentative de réparation, et l'hypométhylation ou l'hyperméthylation de l'ADN menant à une perturbation de l'expression génétique), portent à croire que le folate joue un rôle dans la chaîne carcinogène. La plupart des études pertinentes ont démontré une réduction du risque de CCR et d'adénome correspondant à un apport accru de folate<sup>27</sup>. La prise à long terme (10+ ans) de folate provenant de suppléments a été associée à environ la moitié du risque de CCR dans plusieurs études<sup>27</sup>. Ces données laissent entendre que la prise à long terme de multivitamines abaisse le facteur de risque de cancer colorectal. Cet avantage apparaît être lié, du moins partiellement, au folate, bien que les autres oligo-éléments puissent aussi fournir des effets bénéfiques additionnels.

### Calcium et vitamine D

Des études *in vitro* et *in vivo* confèrent un effet bénéfique au calcium, pour combattre la prolifération et la différenciation des cellules du côlon et l'incidence de tumeur<sup>28</sup>. Beaucoup d'études épidémiologiques ont évalué la relation calcium-CCR et ont rapporté, en général, un effet protecteur modeste. Un essai clinique randomisé a indiqué que le calcium présentait un effet bénéfique contre

le risque d'adénome colorectal récurrent<sup>29</sup>. De plus, des études épidémiologiques récentes ont indiqué que le calcium alimentaire offrait un effet protecteur, l'équilibre étant atteint à environ 700 mg/j de calcium<sup>30</sup>. La vitamine D peut aussi jouer un rôle, mais les données sont trop limitées pour le moment pour se prononcer sur le sujet.

### Sommaire et conclusion

De plus en plus de données indiquent que le CCR peut être prévenu. Il est clair que le maintien d'un poids corporel sain, l'exercice fréquent et l'abstention de l'usage du tabac sont des éléments clés. Il est possible que l'aspirine et la prise de substitut d'oestrogène chez les femmes post-ménopausiques jouent des rôles bénéfiques, bien que l'usage de ces produits ne devraient pas être recommandé en se fondant strictement sur le risque de CCR. Les facteurs alimentaires sont clairement importants. Les viandes rouges ou traitées semblent être nocives; cette consommation devrait être tenue au minimum. Une forte consommation d'alcool (>2 verres/jour) fait sans doute augmenter le risque, particulièrement si l'apport en folate est inadéquat. Une consommation modérée d'alcool chez les personnes dont l'alimentation est riche en oligo-éléments peut ne pas faire augmenter le risque de façon appréciable. Un apport adéquat en folate (au moins 400 microgrammes/jour) et en calcium (environ 700-1000 mg/j) en provenance de source alimentaire ou supplémentaire peut sans doute faire chuter le risque de CCR. L'optimisation du style de vie et de l'alimentation peut contribuer à prévenir au moins 3 CCR sur 4<sup>31</sup>. De plus, ces mêmes facteurs peuvent s'avérer bénéfiques pour bien d'autres secteurs de la santé.

La Revue Whitehall-Robins est une publication de Whitehall-Robins qui aborde les questions d'actualité reliées à la place des vitamines et des minéraux dans la prévention de la maladie et la promotion de la santé. Des exemplaires gratuits du document sont distribués aux professionnels de la santé qui s'intéressent à la nutrition.

Rédaction : Whitehall-Robins Inc.

Pour nous faire parvenir des commentaires ou faire ajouter son nom à la liste d'envoi de la Revue Whitehall-Robins, prière d'écrire à l'adresse suivante :

La rédaction, La Revue Whitehall-Robins,  
5975 Whittle Rd  
Mississauga, Ontario L4Z 3M6



© 2002-Février. On peut reproduire des extraits de ce document, à condition d'en mentionner la source.

- RÉFÉRENCES** 1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31. 2. Lev R. Adenomatous Polyps of the Colon. New York: Springer-Verlag; 1990. 3. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. Epidemiol Rev 1993;15:499-545. 4. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981;66:1191-1308. 5. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med 1995;122:327-334. 6. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst 1997;89:948-955. 7. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). Cancer Causes Control 1996;7:253-263. 8. Colditz G, Cannuscio C, Frazier A. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. Cancer Causes Control 1997;8:649-667. 9. Sama SK. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. Part two of two. Digestive Diseases & Sciences 1991;36:998-1018. 10. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:725-731. 11. Martinez ME, McPherson RS, Annegers JF, Levin B. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps. J Natl Cancer Inst 1995;87:274-279. 12. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst 1995;87:265-273. 13. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW, Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of post-menopausal women. J Natl Cancer Inst 1995;87:517-523. 14. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. Cancer Causes Control 1997;8:146-158. 15. Rosenberg L, Palmer J, Zaubler A, Warshauer M, Stolley P, Shapiro S. A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83:355-358. 16. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 1991;325:1593-1596. 17. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 1995;333:609-614. 18. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J Cancer 1975;15:617-631. 19. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytic approach. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:439-446. 20. Vineis P, McMichael A. Interplay between heterocyclic amines in cooked meat and metabolic phenotype in the etiology of colon cancer. Cancer Causes Control 1996;7:479-486. 21. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 1971;28:3-13. 22. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Giovannucci E, Hunter DJ, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 1999;340:169-176. 23. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. N Engl J Med 2000;342:1156-1162. 24. Michels KB, Giovannucci EL, Josphura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, et al. Fruit and vegetable intake and colorectal cancer. JNCI 2000 (in press). 25. Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, Rockett HRH, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:661-670. 26. Mason JB. Folate and colonic carcinogenesis: searching for a mechanistic understanding. J Nutritional Biochemistry 1994;5:170-175. 27. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med 1998;129:517-524. 28. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. J Natl Cancer Inst 1984;72:1323-1325. 29. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RW, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med 1999;340:101-107. 30. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and colon cancer in women and men (abstract). Am J Epidemiol Suppl 2001;153(11):S117. 31. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. Cancer Causes and Control 2000;11:579-588.