

Etudes sur les apports et compléments en prévention :

Fruits et légumes

Général

La revue des études publiées indique qu'une consommation élevée et régulière de fruits et légumes est associée à une réduction des risques :

- de surpoids
- d'hypertension
- de coronaropathie
- d'AVC
- de cancers
- de cécité (cataracte, DMLA)
- de maladies neuro-dégénératives (déclin cognitif, Alzheimer, Parkinson)
- d'asthme
- de pathologies respiratoires obstructives
- de pathologies inflammatoires digestives
- de polyarthrite rhumatoïde

Boeing H et al, Critical review : vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases, *Eur J Nutr*, 2012 ; 51 (6) : 637-63

En suivant les cohortes de 71 910 infirmières de la *Nurses' Health Study* et 37 725 professionnels de santé de la *Health Professionals' Follow-up Study*, tous au départ sans maladies chroniques, pendant 14 ans, on observe 1964 pathologies cardiovasculaires, 6584 cancers, et 781 décès d'autres causes chez les femmes et 1670 pathologies cardiovasculaires, 2500 cancers, et 787 décès d'autres causes chez les hommes.

Les plus gros consommateurs de fruits et légumes ont 12% de risques cardiovasculaires en moins.

Les légumes verts à feuilles s'avèrent les plus fortement corrélés à cet effet.

Pour chaque légume vert à feuille consommé par jour en plus, le risque cardiovasculaire est réduit de 11% pour les maladies cardiovasculaires, de 5% pour l'ensemble des pathologies chroniques.

Hung HC et al, Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease, *J Natl Cancer Inst*, 2004 ; 96 (21) : 1577-84

De tels effets peuvent s'expliquer par :

- leur richesse en eau (meilleure hydratation, moins de constipation, etc...)
- le caractère peu calorique des végétaux
- leur richesse en fibres solubles et insolubles
- leur pauvreté en glucides rapides
- leur pauvreté en graisses saturées et trans, en acide arachidonique
- leur pauvreté globale en protéines (les quantités élevées de protéines augmentent la vitesse du vieillissement, facilitent l'adduction de carcinogènes)

- sur l'ADN...)
- leur pauvreté en acides aminés pro-inflammatoires comme la leucine, ou pro-prolifératifs comme la méthionine
 - leur pauvreté en acides aminés branchés: leucine, isoleucine, valine, qui rentrent en compétition avec le tryptophane et réduisent les synthèses et de NAD (le coenzyme majeur de tous les systèmes de maintenance) dans le foie et de sérotonine (maîtrise pulsionnelle, réduction des risques de dépendances auto-destructeurs : excès calories, sucres, alcool, tabac, violence...) et de mélatonine dans le cerveau (chronobiologie et réparation nocturne)
 - leur bon rapport arginine/lysine qui réduit l'absorption des graisses saturées – l'arginine est par ailleurs précurseur du NO, vasodilatateur
 - leur pauvreté en fer
 - leur pauvreté en sodium
 - leur richesse en potassium et en magnésium
 - leur effet global alcalinisant
 - leur effet trophique sur la flore digestive
 - la richesse en micro-organismes non seulement des végétaux lactofermentés, mais aussi des végétaux crus (une feuille d'épinards contient près de 800 espèces de micro-organismes, dont beaucoup restent vivants malgré l'acide chlorhydrique et la digestion car ils sont intra-cellulaires – on peut remarquer la présence inverse de nombreux pathogènes, sources de zoonoses dans les viandes : escherischia coli, clostridium difficile, campylobacter, adénovirus oncogènes en particulier dans le poulet salmonelle dans les œufs, papillomavirus dans le porc, etc...)
 - la beaucoup moins grande concentration de toxiques, en particulier liposolubles et perturbateurs endocriniens, que dans les produits carnés
 - leur richesse en antioxydants et en principes actifs anti-inflammatoires
 - leur richesse en molécules détoxifiantes
 - leur richesse en stimulants de la réparation de l'ADN
 - leur richesse en principes actifs anti-prolifératifs.

Fruits et légumes et diabète

Sur plus de 340 000 européens de 8 pays, sont comparés 16 154 participants et 12 403 cas incidents de diabète de type 2.

Les consommateurs fréquents de légumes racines connaissent une réduction du risque de 13%, de légumes verts feuillus de 16%.

Cooper AJ et al, Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes : EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis, *Eur J Clin Nutr*, 2012 ; 66 (10) : 1082-92

Les végétariens dans la *Adventist Cohort Study* ont une réduction de 25 à 49% du risque de diabète de type 2.

Les lacto-ovo-végétariens de 38 à 61%.

Les végétaliens de 47 à 78%.

Les risques de développer un syndrome métabolique sont diminués de moitié.

Lap Tai Le et al, Beyond Meatless, the Health Effects of Vegan Diets: Findings from the Adventist Cohorts, *Nutrients*, Jun 2014 ; 6 (6) : 2131–2147

Ceux qui suivent une alimentation végétarienne tous les jours ont un risque de diabète étalonné à 1

Si 1 à 2 jours, ils sont non végétariens, le risque augmente de 10% chez les femmes et de 40% chez les hommes

Si 3 à 5 jours, ils mangent de la viande, il augmente de 20% chez les femmes et de 50% chez les hommes

Si c'est 6 jours, il augmente de 130% chez les femmes et de 170% chez les hommes.

Toutes ces comparaisons se faisant à poids égal

Snowdon DA et al, Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes ? *Am J Public Health*, 1985 ;75 (5) : 507-12

Chez 4384 bouddhistes végétariens et non végétariens on compare les risques de diabète et la glycémie à jeun.

On constate 51% diabète en moins chez les hommes végétariens purs, alors que la consommation de viande est très faible chez autres : 3% de ce qui est consommé aux USA pour les femmes et 8% pour les hommes).

De même chez les femmes végétariennes pures on enregistre une baisse de la fréquence du diabète chez en 74% chez celles qui sont pré ménopause et 75% chez celles qui sont ménopausées.

Chiu TH et al, Taiwanese vegetarians and omnivores: dietary composition, prevalence of diabetes and IFG, *PLoS One*, 2014 ; 9 (2) : e88547

Fruits et légumes et pathologie vésiculaire

Dans la cohorte de 77 090 femmes de la *Nurses' Health Study*, suivies par l'Ecole de Santé Publique de Harvard, celles qui sont dans le quintile supérieur de consommation de fruits et légumes ont un risque de devoir passer par une cholécystectomie réduit de 29%.

L'association est retrouvée indépendamment pour les catégories suivantes : Légumes verts à feuilles, agrumes, fruits et légumes riches en vitamine C et crucifères.

Tsai CJ et al, Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women, *Am J Med*, 2006 ; 119 (9) : 760-7

Fruits et légumes et pathologies digestives inflammatoires

Des apports élevés en graisses et protéines animales réduisent la richesse de la flore. Les végétaux ont l'effet inverse.

Une étude d'intervention avec un régime semi-végétarien chez des porteurs de maladies de Crohn et de RCH entraîne 100 % de rémission.

La CRP est totalement normalisée chez la moitié des patients en rémission.

Chiba M et al, Lifestyle-related disease in Crohn's disease : relapse prevention by a semi-vegetarian diet, *World J Gastroenterol*, 2010 ; 16 (20) : 2484-95

Chez des patients de 3 cliniques pédiatriques canadiennes on compare 130 patients porteurs de maladie de Crohn et 202 témoins.

Le risque de maladie de Crohn se révèle réduit chez les consommateurs

- de légumes de 31%
- de fruits de 51%
- de fibres de 88%
- de poisson de 54%
- d'oméga 3 de 56%

Un rapport élevé oméga 3/oméga 6 est associé à une réduction du risque de 68%.

Amre DK et al, Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children, *Am J Gastroenterol*, 2007 ; 102 (9) : 2016-25

Fruits et légumes, asthme et pathologies respiratoires chroniques obstructives

Cette revue présente les résultats d'études montrant que la fréquence de l'asthme et des pathologies respiratoires chroniques obstructives sont réduits et que les fonctions respiratoires sont améliorées, y compris chez l'adulte, par une consommation plus élevée

- de fruits et légumes
- de fruits et légumes riches en vitamine C
- de poissons.

Romieu I et al, Diet and obstructive lung diseases, *Epidemiol Rev*, 2001 ; 23 (2) : 268-87

Fruits et légumes et hypertension

Dans la cohorte de 4393 participants du *Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study*, la consommation de légumes est associée à une réduction du risque d'hypertension de 42% et de 32% pour celle de fruits.

Les plus gros consommateurs de fruits et de légumes ont une incidence réduite de 77%.

Alonso A et al, Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study, *Br J Nutr*, 2004; 92 (2) : 311-9

Fruits et légumes et coronaropathie

84 251 femmes de 34 à 59 ans sont suivies pendant 14 ans (*The Nurses' Health Study*) et 42 148 hommes de 40 à 75 ans suivis pendant 8 ans (*Health Professionals' Follow-Up Study*).

On diagnostique 1127 cas d'infarctus, mortels ou non chez les femmes et 1063 cas chez les hommes.

Ceux qui se trouvent dans le quintile de consommation supérieur de fruits et légumes connaissent une réduction du risque de 20%.

Pour chaque portion supplémentaire de fruit ou de légume quotidien le risque diminue de 4%.

Les effets les plus marqués sont liés aux légumes verts à feuilles et aux végétaux riches en vitamine C.

Joshi KJ et al, The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease, *Ann Intern Med*, 2001;134 (12) : 1106-14

Dans une cohorte hollandaise de 20 069 hommes et femmes suivis pendant plus de 10 ans, le risque de coronaropathie est plus bas de 34% chez ceux qui consomment beaucoup de végétaux (>475 g/j) , qu'ils soient crus ou non, comparés à ceux qui en consomment peu (<241 g/j).

Oude Griep LM et al, Raw and processed fruit and vegetable consumption and 10-year coronary heart disease incidence in a population-based cohort study in the Netherlands, *PLoS One*, 2010 ; 5 (10) : e13609

Fruits, légumes et AVC

Chez les 69 677 participants âgés de 45 à 83 ans de la *Swedish Mammography Cohort* et de la cohorte *Swedish Men*, on observe après un suivi de plus de 10 ans

2722 infarctus cérébraux, 363 hémorragies cérébrales, 160 hémorragies subarachnoïdes et 435 accidents vasculaires cérébraux non spécifiés.

La consommation de fibres provenant de fruits s'avère avoir un effet protecteur sur ces risques, réduits de 15% chez les plus gros consommateurs.

Larsson SC et al, Dietary fiber intake is inversely associated with stroke incidence in healthy Swedish adults, *J Nutr*, 2014 ; 144 (12) : 1952-5

Régimes végétariens et mortalité cardiovasculaire

Les hommes lacto-ovo-végétariens bénéficient d'une réduction de 23% de la mortalité cardiovasculaire.

Les végétaliens de 42% et de 55% de l'incidence des coronaropathies.

Lap Tai Le et al, Beyond Meatless, the Health Effects of Vegan Diets: Findings from the Adventist Cohorts, *Nutrients*, Jun 2014 ; 6 (6) : 2131–2147

Fruits et légumes et cancers (général)

2 études prospectives incluent 61 647 hommes et femmes britanniques comprenant 32 491 consommateurs de viandes, 8612 de poissons, et 20 544 végétariens, dont 2246 végétaliens.

Après un suivi de 14.9 ans, on dénombre :

- 3275 cancers chez les consommateurs de viandes (10.1%)
- 520 chez les consommateurs de poissons (6.0%)
- 1203 chez les végétariens (5.9%).

Key TJ et al, Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans, *Am J Clin Nutr*, 2014 ; 100 (Supplement 1) : 378S-385S

Dans la *Adventist Cohort Study* comprenant 96 000 participants, une alimentation végétarienne réduit

- l'incidence globale des cancers de 8%
- de 35% des cancers de la prostate
- et de 50% des cancers colorectaux.

La mortalité par cancers du sein est réduite de 48%.

La mortalité cardiovasculaire est plus basse de 26 à 68%.

Une alimentation végétalienne réduit l'incidence globale des cancers de 14%.

Lap Tai Le et al, Beyond Meatless, the Health Effects of Vegan Diets: Findings from the Adventist Cohorts, *Nutrients*, Jun 2014 ; 6(6) : 2131–2147

Fruits, légumes et cancer du col

Dans une étude sur 265 femmes porteuses de papillomavirus (HPV), la consommation fréquente de fruits, en particulier oranges et papaye est associée à une réduction de 69% à 81% du risque d'évolution vers une lésion cancéreuse.

Siegel EM et al, Dietary consumption of antioxidant nutrients and risk of incident cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol*, 2010 ; 118 (3) : 289-94

Fruits, légumes et cancer de l'estomac

Dans deux études prospectives où les cohortes sont suivies pendant 11 ans, *Shanghai Women's Health Study* et la *Shanghai Men's Health Study*, met en avant une réduction de moitié du risque chez les hommes avec la consommation la plus élevée de fruits. L'effet est encore plus prononcé chez les fumeurs. Il n'apparaît pas dans cette étude ni pour les légumes, ni chez les femmes.

Meira Epplein et al, Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Distal Gastric Cancer in the Shanghai Women's and Men's Health Studies, *Am J Epidemiol*, 15, 2010; 172(4) : 397–406

Fruits, légumes et cancer du colon

Le remplacement chez des volontaires sains d'une alimentation dite équilibrée par un régime lacto-végétarien pendant 3 mois fait chuter l'index mutagène des selles et des urines.

Johansson G et al, Dietary influence on some proposed risk factors for colon cancer: fecal and urinary mutagenic activity and the activity of some intestinal bacterial enzymes, *Cancer Detect Prev*, 1997; 21 (3) : 258-66

Fruits et légumes, mesures globales, déclin cognitif, démences...

Chez 2,235 hommes âgés de 45 à 59 ans à Caerphilly, UK et suivis pendant 30 ans on observe chez ceux qui suivent 4 des 5 recommandations suivantes

- ne pas fumer
 - faire attention à son poids
 - ne consommer de l'alcool que modérément
 - consommer beaucoup de fruits et légumes quotidiennement
 - pratiquer des activités physiques régulières
-
- une réduction de 50% des pathologies cardiovasculaires
 - chez ceux qui en sont victimes un retard d'apparition moyen de 12 années
 - une réduction de la mortalité de toutes causes de 60%
 - une réduction du risque de déclin cognitif de 88%

- une réduction du risque de démence de 64%.

Les non fumeurs bénéficient de plus d'une réduction de 35% du risque de tous cancers.

Les auteurs de l'étude soulignent qu'en Angleterre le pourcentage des hommes suivant 4 des 5 recommandations est de **5%** et que ceux qui suivent les 5 est de **1%**, des pourcentages qui n'ont pas changé entre 1979 et 2009.

Elwood P et al, Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia: evidence from the Caerphilly cohort study, *PLoS One*, 2013 ; 8 (12) : e81877

Fruits, légumes, autres facteurs, déclin cognitif, Alzheimer

Cette revue rappelle que les études observent une réduction du déclin cognitif et des risques de pré-démence et de maladie d'Alzheimer avec :

- le suivi d'un modèle méditerranéen associant consommation quotidienne élevée de fruits et légumes, huile d'olive, poissons, peu de viandes et de produits industriels, un peu de vin
- une consommation élevée de fruits et légumes
- une consommation modérée d'alcool
- une consommation faible en acides gras saturés et en protéines animales
- la consommation d'acides gras mono-insaturés
- des apports plus importants en acides gras oméga trois.

Solfrizzi V et al, Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention : the current evidence, *Expert Rev Neurother*, 2011 ; 11 (5) : 677-708

Apports en antioxydants et maladie de Parkinson

Une étude cas contrôle japonaise sur 249 patients parkinsoniens et 368 contrôles met en évidence que des apports élevés en bêta-carotène et vitamine E sont associés à une réduction du risque de maladie de Parkinson (55% pour la vitamine E, 54% pour le bêta-carotène).

Les sources principales de bêta-carotène sont les légumes et fruits oranges, de vitamine E, les oléagineux.

Miyake Y et al, Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan, *Eur J Neurol*, 2011 ; 18 (1) : 106-13

Fruits et légumes et mortalité de toutes causes

Sur une cohorte de plus de 450 000 européens suivis pendant 13 ans, 25682 d'entre eux sont décédés.

Ceux qui consomment 569 g ou plus de végétaux par jour comparés à ceux qui en consomment moins de 249 g subissent une mortalité cardiovasculaire réduite de 13%, de causes respiratoires réduite de 27%, de causes digestives de 40%.

Les associations sont plus marquées pour les légumes que pour les fruits et plus encore pour les légumes crus que pour les légumes cuits.

Leenders M et al, Fruit and vegetable intake and cause-specific mortality in the EPIC study, *Eur J Epidemiol*, 2014 ; 29 (9) : 639-52

Dans 16 études prospectives sur 833 234 participants suivis de 4,6 à 26 ans, on observe 56 423 décès : 11 512 de causes cardiovasculaires et 16 817 pour cancers.

Pour chaque augmentation d'une portion de fruit ou légume consommée quotidiennement le risque de mortalité de toute cause se réduit de 5% jusqu'à 5 portions par jour.

Wang X et al, Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies, *BMJ*, 2014 ; 349 : g4490

Dans trois études anglaises : *Health Food Shoppers Study*, the *Oxford Vegetarian Study*, chacune comprenant environ 11 000 sujets et *EPIC-Oxford* comprenant 56 000 sujets

les végétariens présentent une incidence de maladies cardiovasculaires réduite de

- 15 % dans la *Health Food Shoppers Study*
- 14% dans l'*Oxford Vegetarian Study*
- 25% dans l'*EPIC- Oxford*

et une mortalité de toutes causes très inférieure à la moyenne nationale de

- 59% (réduite de 41%) dans la *Health Food Shoppers Study*
- 52% (réduite de 48%) dans l'*Oxford Vegetarian Study*
- 39% (réduite de 61%) dans l'*EPIC-Oxford*.

Key TJ et al, Mortality in British vegetarians : review and preliminary results from EPIC-Oxford, *Am J Clin Nutr*, 2003 ; 78 (3 Suppl) : 533S-538S

Régime végétarien et cataracte

Dans la cohorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC-Oxford) de personnes non diabétiques de plus de 40 ans.

Incidences constatées :

consommateurs modérés de viande (50-99 g)	: 0,96 (4% de réduction)
petits mangeurs de viande (<50 g)	: 0,85 (15% de réduction)
consommateurs de poissons	: 0,79 (21% de réduction)
végétariens	: 0,70 (30% de réduction)
végétaliens	: 0,60 (40% de réduction)

en comparaison avec les gros mangeurs de viande (≥ 100 g)

Appleby PN et al, Diet, vegetarianism, and cataract risk, *Am J Clin Nutr*, 2011; 93 (5) : 1128-35

Fruits, légumes et ostéoporose

De nombreuses études sur tous les continents montrent une corrélation entre une meilleure densité osseuse et/ou une diminution du risque d'ostéoporose et de fractures avec des apports plus élevés en fruits et légumes.

Liu Z et al, Greater Fruit Intake was Associated With Better Bone Mineral Status Among Chinese Elderly Men and Women: Results of Hong Kong Mr. Os and Ms. Os Studies, *J Am Med Dir Assoc*, 2014 Dec 15

Chen YM et al, Greater fruit and vegetable intake is associated with increased bone mass among postmenopausal Chinese women, *Br J Nutr*, 2006 ; 96 (4) : 745-51

Prynne CJ et al, Fruit and vegetable intakes and bone mineral status : a cross sectional study in 5 age and sex cohorts, *Am J Clin Nutr*, 2006 ; 83 (6) : 1420-8

Etude suédoise qui trouve une relation dose-réponse entre l'augmentation de la consommation jusqu'à 5 fruits et légumes par jour et la réduction de l'incidence des fractures du col du fémur

Byberg L et al, Fruit and vegetable intake and risk of hip fracture: A cohort study of Swedish men and women, *J Bone Miner Res*, 2014 Oct 7

Végétaux/viandes

Rapport végétaux/viandes et diabète

En comparant 12 403 apparitions de diabètes de type 2 et 16 154 contrôles de la vaste cohorte européenne *EPIC*, on observe une réduction du risque de diabète de type 2 avec

- l'augmentation de la consommation de végétaux
- la réduction de la consommation de produits carnés transformés
- la réduction de boissons sucrées et de glucides raffinés.

InterAct Consortium, Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations :

EPIC-InterAct Study, *Diabetologia*. 2014; 57 (2) : 321-33

Cet effet de l'augmentation nette du diabète de type 2 par la consommation de viandes et de produits laitiers est attribué en grande partie à l'excès de leucine qui stimule la voie pro-inflammatoire mTOR (aussi concernée par le vieillissement et les cancers). Les auteurs recommandent que l'on étudie les moyens de limiter les quantités de leucine dans l'alimentation.

Melnik BC et al, Leucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity, *World J Diabetes*, 2012 ; 3 (3) : 38-53

Fruits, légumes, viandes et asthme

Dans la cohorte d'enfants de deux villes grecques, Athènes et Thessalonique, *ISAAC II survey* comprenant 2023 enfants de 9 à 10 ans, la consommation d'une alimentation riche en antioxydants, principalement riche en fruits et légumes (et pauvre en viandes), est associée à une réduction de l'incidence de l'asthme de 13%.

Papadopoulou A et al, Antioxidant foods consumption and childhood asthma and other allergic diseases : The Greek cohorts of the ISAAC II survey, *Allergol Immunopathol (Madr)* ; 2014 Aug 3

Rapport végétaux/viandes et pathologies inflammatoires digestives

Une méta-analyse identifie comme facteurs de risque de maladies de Crohn et de RCH

- des apports élevés en protéines animales : viandes et poissons
- des apports élevés en acides gras oméga 6
- des apports faibles en acides gras oméga 3

Andersen V et al, Diet and risk of inflammatory bowel disease, *Dig Liver Dis*, 2012 ; 44 (3) : 185-94

Une méta-analyse de 19 études comprenant 1269 cas de maladie de Crohn, 1340 de RCH et 4000 contrôles, révèle que

- ceux qui consomment plus de viandes et de graisses de tous types voient une augmentation de leur fréquence de pathologies digestives inflammatoires
- alors que ceux qui consomment le plus de légumes, de fruits et de fibres une réduction de ce risque.

Hou JK et al, Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature, *Am J Gastroenterol*, 2011 ; 106 (4) : 563-73

Rapport végétaux/viandes et cancers

Dans la cohorte de *Vitamins and Lifestyle* (VITAL) de 30,797 femmes ménopausées, âgées de 50 à 76 ans et suivies sur une moyenne de 6,7 ans, le risque de cancer du sein est réduit de 60% chez celles qui suivent au moins 5 des 10 recommandations issues de l'étude *China Study* et promues par les institutions WCRF/AICR (*World Cancer Research Fund* et *American Institute for Cancer Research*), dont : contrôler le surpoids, limiter l'alcool, réduire les viandes, privilégier végétaux, pratiquer régulièrement une activité physique.

Hastert TA et al, Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013; 22 (9) : 1498-508

TC Campbell (*The China Study*, 2006) constate que l'on trouve le plus faible taux de cancers du sein chez les chinoises de milieu rural consommant beaucoup de végétaux, très peu de viandes, en absence totale de surpoids et ayant des activités physiques quotidiennes intenses.

Le suivi de 57 841 hommes et femmes de la même cohorte une année de plus (7,7 ans) arrive à la conclusion que la mortalité par tous les cancers est réduite de 61% chez ceux qui suivent au moins 5 recommandations par rapport à ceux qui n'en suivent aucune et que pour l'adoption de chacune des recommandations, la mortalité par cancers baisse de 10%.

Hastert TA et al, Adherence to the WCRF/AICR cancer prevention recommendations and cancer-specific mortality: results from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study, *Cancer Causes Control*, 2014; 25 (5) : 541-52

La vaste étude européenne *EPIC* comprenant 347,237 hommes et femmes de 25 à 70 ans montre que le suivi de 5 recommandations réduit de 37% le risque de cancers colorectaux

Aleksandrova K et al, Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study, *BMC Med*, 2014 Oct 10; 12 (1):168

Dans l'étude *EPIC* qui a porté sur 478 040 hommes et femmes recrutés dans 10 pays européens différents, le risque de cancer colorectal est un tiers plus élevé chez les sujets qui consomment régulièrement deux portions ou plus de viande rouge et charcuterie par jour par rapport à ceux qui mangent une portion ou moins par semaine.

www.inserm.fr/content/.../9964/.../cp_clavel-chapelon_13_06_2005.pdf

Le *CIRC* a publié un graphe qui montre que le risque de cancer colo-rectal est, selon les pays, en relation directe avec les quantités de viande rouge consommée, les « champions du monde » étant l'Australie, les Pays Bas, le Canada, l'Italie, l'Allemagne, le Japon, le Royaume Uni, la France, les Etats-Unis et l'Argentine, les

pays où il est le moins fréquent s'échelonnant de la Chine aux Indes.

Globocan, 2008, www.dep.iarc.fr

Le Japon qui consommait très peu de viande a connu une explosion de sa consommation de 700% depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, qui s'est associée à une montée de 400% de la fréquence des cancers colorectaux.

Kuriki K et al, The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2000, 7, 495-501

Dans l'étude EPIC, une consommation élevée de viande rouge est associée chez les femmes à une augmentation de 36% du risque de cancer du rein, de 78% pour les viandes transformées. Pas de relations significatives n'apparaissent ni chez les hommes, ni en relation avec les consommations de poissons ou de volailles.

Le brillant chercheur français Denis Corpet qui a confirmé le caractère carcinogène de la consommation de viande rouge sur les cancers colorectaux, est financé par les industriels de l'élevage pour trouver des solutions qui permettraient de continuer à en consommer en réduisant ce risque.

Comme il estime que la présence de fer est un des facteurs majeurs, il travaille à des modifications de l'élevage qui arriveraient à des viandes pauvres en fer.

Il a aussi testé l'adjonction de protecteurs comme le calcium et la vitamine E qui modulent les effets carcinogènes.

Corpet DE, Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer ?, *Meat Sci*, 2011 ; 89 (3) : 310-6

Mon commentaire : malheureusement le problème est que nombre d'autres facteurs sont carcinogènes dans la viande : l'excès d'acides aminés, la richesse en leucine et en méthionine, l'acide arachidonique, les polluants, les amines hétérocycliques issus de la cuisson, le retentissement sur le microbiote et même de nombreux micro-organismes, dont certains virus oncogènes...

Chez les femmes pour chaque 50 g par jour de consommation de viande rouge le risque de cancer du rein augmente de 36%, de 72% pour tous les 50 g de "processed meat" (charcuteries, viandes industrielles) en plus.

On ne note pas d'effet ni des volailles, ni des poissons.

Rohrmann S et al, Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition, *Int J Cancer*, 2015 Mar 1 ; 136 (5) : E423-31

Sur 461,550 participants l'étude EPIC observe que ceux qui suivent au moins trois recommandations (pas de tabac, consommation d'alcool modérée et modèle méditerranéen incluant beaucoup de végétaux et peu de viandes) subissent 51% de cancers de l'estomac en moins, 77% pour ceux localisés au niveau du cardia.

L'Etude EPIC trouve un effet protecteur d'un apport élevé en végétaux et réduit en produits carnés sur presque tous les cancers, sauf celui de la vessie qui n'est pas significatif.

Mais dans un autre étude d'EPIC sur 469 339 hommes et femmes, il apparaît après plus de 11 ans de suivi qu'une augmentation pour chaque 3% de l'apport énergétique sous forme de produits carnés le risque de cancer de la vessie augmente de 15%, alors que pour une augmentation de 2% de l'apport énergétique sous forme de végétaux, le risque diminue de 23%.

Allen NE et al, Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition, *Int J Cancer*, 2013 Feb 1; 132 (3) : 635-44

Œufs et cancers

Une étude réalisée en Uruguay observe que les plus gros consommateurs d'œufs ont une incidence de cancers augmentée :

- bouche et pharynx de 102%
- tube digestif supérieur de 67%
- colorectal de 64%
- poumon de 59%
- sein de 186%
- prostate de 89%
- de tous cancers combinés de 71%.

Aune D et al, Egg consumption and the risk of cancer : a multisite case-control study in Uruguay, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009; 10 (5): 869-76

L'une des explications pourrait être qu'avec les poissons, les œufs sont les produits les plus riches en dioxine.

Rapport végétaux/viandes et risque de démences

Dans la cohorte *Adventist Health Study* les consommateurs actuels de viande ont un risque de démence augmenté de 118% par rapport aux végétariens.

Si l'on prend en compte la durée de la consommation de viande dans le passé, il est augmenté de 199%.

Giem P et al, The incidence of dementia and intake of animal products: preliminary findings from the Adventist Health Study, *Neuroepidemiology*, 1993 ; 12 (1) : 28-36

Rapport végétaux/viandes et DMLA

1147 cas évolués de DMLA et 1773 témoins de la *European Genetic Database* sont comparés :

- l'obésité est associée à un risque augmenté de 44%
- la consommation de viande rouge de 134 %
- une consommation élevée de fruits avec une réduction du risque de 48%.

Ersoy L et al, Nutritional risk factors for age-related macular degeneration, *Biomed Res Int*, 2014 ; 2014 : 413150

Produits laitiers

Mécanismes délétères

Les protéines des produits laitiers des produits laitiers

- sont la première source d'intolérance alimentaire
- génère chez certains des auto-anticorps associés au risque de diabète de type 1
- ont un rapport Arginine/Lysine faible qui potentialise l'absorption des graisses du repas
- sont riches en Leucine, un acide aminé stimulant la voie pro-inflammatoire, accélératrice du vieillissement et pro-oncogène mTOR
- stimulent la sécrétion d'IGF1, un autre accélérateur du vieillissement et promoteur de croissance tumorale
- stimulent la sécrétion d'insuline, un facteur lipogénétique toujours impliqué dans le surpoids, un accélérateur du vieillissement et un facteur de croissance des cancers

Les acides gras sont majoritairement saturés et trans, les deux types d'acides gras les plus délétères sur le surpoids, la santé cardiovasculaire, les risques allergiques et inflammatoires,

le métabolisme des PUFA, le développement cérébral, etc...

Certains produits laitiers comme le beurre, les fromages et la crème fraîche sont des concentrés de ces graisses.

Le lait ne contient des acides gras positifs : oméga 3 et CLA que chez des vaches qui broutent de l'herbe en extérieur.

Le lactose

- est soit mal digéré (manque de lactase), source de fermentations
- soit absorbé, s'accumule dans les tissus comme le cristallin
- et les gaines des nerfs, où transformé en galactitol, qui attire l'eau,

fait craquer le cristallin ou comprime les nerfs, ce qui en fait un facteur de cataracte, de déclin des nerfs périphériques et de neuropathies périphériques précoces.

Le galactose à des doses correspondant à celles de 1 à 2 verres de lait chez les animaux de laboratoire :

- augmente le stress oxydatif et l'inflammation
- a un effet immunodépresseur
- altère la transcription des gènes
- entraîne des phénomènes de neurogénérescence précoce
- provoque des troubles de la mémoire et un déclin cognitif
- accélère le vieillissement
- raccourcit la durée de vie.

Song X et al, Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model, *Mech Ageing Dev*, 1999; 108 : 239-51

Cui X et al. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid, *J Neurosci Res*, 2006; 83 : 1584-90

Hao L et al, The influence of gender, age and treatment time on brain oxidative stress and memory impairment induced by d-galactose in mice, *Neurosci Lett*, 2014 ; 571C : 45-9

Cui X et al. D-galactose-caused life shortening in *Drosophila melanogaster* and *Musca domestica* is associated with oxidative stress. *Biogerontology*, 2004; 5: 317-25

Le lait est la première source de phosphore qui est un minéral aux effets négatifs sur le métabolisme phosphocalcique, le rein, le statut en magnésium... en excès.

Certains produits laitiers comme les fromages bloquent l'absorption du calcium du fait de la formation de savons insolubles entre le calcium et les acides gras saturés.

Les fromages sont en général de plus très salés.

Les quantités d'oestrogènes dans les produits laitiers peuvent être élevées.

Une découverte récente, le lait contient des micro ARN diabétogènes qui passent dans le sang.

Melnik BC et al, The Pathogenic Role of Persistent Milk Signaling in mTORC1- and Milk-MicroRNA-Driven Type 2 Diabetes Mellitus, *Curr Diabetes Rev*, 2015 Jan 13

Une méta-analyse sur 18 études montre que la consommation de produits laitiers élève le taux circulant du facteur de croissance tumoral IGF1.

Qin LQ et al, Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review, *Int J Food Sci Nutr*, 2009 ; 60 Suppl 7 : 330-40

Les consommateurs de produits laitiers non fermentés

- montrent un profil de risque cardiovasculaire
- une tension artérielle plus élevée
- une baisse du HDL cholestérol
- et une résistance à l'insuline.

Karl Michaëlsson et al, Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men : cohort studies; *BMJ*, 2014; 349 : g6015

Un des mécanismes par lequel la consommation de produits laitiers est un facteur majeur d'augmentation des risques de cancer de la prostate est la stimulation de mTOR.

Bodo C Melnik et al, The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer, *Nutr Metab (Lond)*, 2012; 9: 74

Produits laitiers et diabète

Dans la cohorte *All Babies in Southeast Sweden* de 657 enfants :

- une durée d'allaitement de moins de 2 mois
- un début précoce du biberon
- une consommation élevée de produits laitiers à l'âge d'un an

sont des facteurs de risque d'apparition d'auto-anticorps et de diabète de type 1.

Wahlberg J et al, Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children, *Br J Nutr*, 2006 ; 95 (3) : 603-8

Une étude cas-contrôle comprenant 760 enfants diagnostiqués avec un diabète de type 1 met en évidence que :

- les enfants allaités moins de 5 mois par rapport à ceux qui le sont plus de 5 mois ont une augmentation du risque de 31%
- les enfants qui ont été mis au biberon plus tôt présentent une augmentation du risque de 34%

Rosenbauer J et al, Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus - a nationwide case-control study in preschool children, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007 ; 115 (8) : 502-8

2159 enfants de 15 pays à risque de diabète de type 1 (typage HLA) sont partagés en double aveugle un groupe consommant du lait maternisé habituel, les autres seulement du lait hydrolysé.

On ne constate pas de protection par l'hydrolysatation contre le risque de diabète.

Knip M et al, Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity : a randomized clinical trial, *JAMA*, 2014 ; 311 (22) : 2279-87

Produits laitiers, yaourt et diabète de type 2

Dans une méta-analyse sur 14 études, la consommation d'un yaourt par jour est associé à une réduction de 18% le risque de diabète de type 2.

Mu Chen et al, Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis, *BMC Med*, 2014 ; 12 (1) : 215

Produits laitiers et acné

De nombreuses études établissent un lien entre la consommation de produits laitiers, la fréquence et la sévérité de l'acné, une relation qui est retrouvée plus tard entre acné et risque de cancer de la prostate.

Adebamowo CA et al, High school dietary dairy intake and teenage acne, *J Am Acad Dermatol*, 2005 ; 52 (2) : 207-14

Produits laitiers et cancer de la prostate

Depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, l'occidentalisation de l'alimentation japonaise a entraîné

- une multiplication par 20 de la consommation de produits laitiers
- par 9 de viande
- par 7 d'œufs.

La mortalité due au cancer de la prostate a été dans la même période multipliée par 25.

Ganmaa D et al, The experience of Japan as a clue to the etiology of testicular and prostatic cancers, *Med Hypotheses*, 2003 ; 60 (5) : 724-30

L'étude de 142 251 hommes dans la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* observe après 8,7 années de suivi 2727 cas de cancers de la prostate, dont 1131 localisés and 541 avancés.

Pour chaque 35 g de produits laitiers consommés par jour en plus le risque de cancer de la prostate augmente de 32%.

On ne note aucune corrélation avec le calcium d'autres sources que laitières.

Allen NE et al, Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk : the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Br J Cancer*, 2008 ; 98 (9) : 1574-81

La méta-analyse la plus récente inclut 32 études et confirme l'augmentation des risques de cancer de la prostate avec la consommation augmentée de tous types de

produits laitiers, mais pas avec le calcium non laitier.

Aune D et al, Dairy products, calcium, and prostate cancer risk : a systematic review and meta-analysis of cohort studies,
Am J Clin Nutr, 2015 Jan ; 101 (1) : 87-117 19

Produits laitiers entiers et mortalité par cancer du sein

Dans une étude américaine sur 1893 femmes diagnostiquées à un stade précoce de cancer invasif sont suivies sur une durée moyenne de 11,8 ans

349 femmes ont connu une récurrence et 189 sont décédées du fait du cancer du sein.

Celles qui ont consommé une demi-portion à moins d'une portion par jour de produit laitier entier ont présenté un risque plus élevé de 20% de mortalité par cancer du sein.

Ce risque est augmenté de près de 49% lorsque les femmes ont consommé une portion par jour ou plus.

Kroenke CH et al, High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis, *J Natl Cancer Inst*, 2013;105 (9) : 616-23

Produits laitiers, inflammation, fracture du col et mortalité

De nombreuses études ont sorti des chiffres positifs sur les effets de la consommation de produits laitiers sur l'ostéoporose, les risques cardiovasculaires, le diabète et même la mortalité.

Mais étant donné la découverte que beaucoup de ces études ont été pour la plupart financées par les lobbys du lait, on en vient de plus en plus à les mettre en doute.

Des études récentes trouvent les résultats contraires.

Dans deux cohortes suédoises, l'une comprenant 61 43 femmes suivies pendant plus de 20 ans de 39 à 74 ans et une autre 45 339 hommes de 45 à 79 ans suivis pendant plus de 11 ans la consommation de 3 ou plus verres de lait par jour comparée à un seul :

- est associée, chez les femmes à une augmentation du risque de toute fracture de 16% et de fracture du col du fémur de 60%
- n'est pas associée aux risques de fracture chez les hommes
- est associée à une augmentation de la mortalité de toutes causes de 93% chez les femmes et de la mortalité cardiovasculaire chez les hommes.

Par contre cette étude trouve seulement chez les femmes une association entre la consommation d'une portion de produits laitiers fermentés et une réduction du risque de fractures et de la mortalité de 10 à 15% par portion.

Les auteurs constatent par ailleurs dans deux sous-groupes testés dans chaque cohorte que la consommation de produits laitiers s'accompagne de *l'élévation de*

marqueurs inflammatoires :

IL6 dans le sang et isoprostanes dans les urines.

Karl Michaëlsson et al, Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men : cohort studies; *BMJ*, 2014; 349 : g6015

Produits laitiers, risques cardiovasculaires, de cancers et mortalité

En fait de tels résultats sont loin d'être nouveaux.

De nombreuses études constatent une augmentation des risques cardiovasculaires, de certains cancers (en tête celui de la prostate) et de la mortalité de toutes causes chez les gros consommateurs de produits laitiers.

Dès 1994, Segall met en avant que les études indiquent que la consommation de produits laitiers riches en lactose est associée avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Segall JJ, Dietary lactose as a possible risk factor for ischaemic heart disease: review of epidemiology, *Int J Cardiol*, 1994; 46 (3) : 197-207

Dans la revue mondiale de référence en nutrition, *American Journal of Clinical Nutrition*, Hegsted conteste, dès 2001, l'évidence scientifique de la réduction des fractures par des apports élevés en calcium et rappelle que l'ostéoporose est une pathologie des pays occidentaux et que les pays qui ont les fréquences les plus basses d'ostéoporose ont des apports et en produits laitiers et en calcium faibles.

Hegsted DM, Fractures, calcium, and the modern diet, *Am J Clin Nutr*, 2001 Nov;74(5):571-3

Aliments anti-inflammatoires....

Général

De nombreux facteurs sont générateurs d'inflammation :

- une alimentation *trop riche en viandes*, source majeure de fer, acide arachidonique, un acide aminé appelé leucine qui stimule la voie mTOR, pro-inflammatoire ;
- une alimentation *trop riche en produits laitiers et en maïs* riches aussi en leucine pour le premier, en leucine et en acides gras oméga six pour le second – *de nombreuses études montre que l'un des facteurs de risque les plus puissants du cancer de la prostate est une forte consommation de produits laitiers.*

16 études sur 23 trouvent une augmentation du risque de cancer de la prostate avec la consommation de produits laitiers. Dans l'étude *SUVIMAX*,

pour chaque yaourt de 125 g consommé en plus chaque jour, le risque augmente de 60%.

Autres facteurs d'augmentation de l'inflammation :

- des apports élevés en acides gras saturés, trans et oméga six, trop pauvre en oméga trois aux effets anti-inflammatoires – les acides gras oméga six s'avèrent tout seuls un des plus puissants promoteurs des cancers du sein connus (alors que les oméga 3 réduisent très significativement le risque).

Rapport oméga 6/oméga 3

Le réseau *NACRE* (réseau National Alimentation et Cancer Recherche) de l'*Institut Gustave Roussy* trouve sur une cohorte de 56 007 femmes qu'un apport élevé en acides gras oméga 6 associé à un manque d'apport en oméga 3 augmente le risque.

Thiébaud AC et al, Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer,

Int J Cancer, 2009 ; 124 (4) : 924-31

Le risque de cancer du sein augmente fortement avec la baisse du rapport oméga 3/ oméga 6 dans les graisses dosées dans le sang ou prélevées dans le sein.

Camille Pouchieu et al, Prospective Associations between Plasma Saturated, Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids and Overall and Breast Cancer Risk – Modulation by Antioxidants : A Nested Case-Control Study, *PLoS One*. 2014; 9(2): e90442

Maillard V et al, N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France, *Int J Cancer*, 2002 ; 98 (1) : 78-83

Autres facteurs d'inflammation :

- des apports trop pauvres en végétaux, qui contiennent peu de calories, peu de fer, peu de leucine et peu d'oméga six, et beaucoup de magnésium, de polyphénols, d'antioxydants et d'oméga trois anti-inflammatoires ;
- la consommation excessive de café, qui, malgré la présence d'antioxydants, stimule la libération d'histamine, un puissant pro-inflammatoire par la paroi gastrique et amplifie les fuites urinaires du magnésium aux effets anti-inflammatoires – le thé et surtout le thé vert font l'effet inverse;

- *le surpoids*, systématiquement associé à une inflammation au sein des excès de tissu adipeux, ceci étant aggravé par la présence de polluants piégés et aussi associé à une perturbation pro-inflammatoire de la flore intestinale ;
- *l'inflammation du tube digestif*, présente chez une majorité de la population du fait de la consommation excessive de viandes, d'acides gras saturés, trans et oméga six, de café, de poivre, d'alcool, insuffisance de végétaux, de magnésium, d'acides gras oméga trois, du fait du stress qui fait descendre trop vite dans le tube digestif des glucides et d'autres nutriments qui favorisent des proliférations indésirables dans le colon, du fait de la prise parfois abusive d'antibiotiques, non suivie de corrections par des probiotiques (et de leur présence à faible dose dans l'eau du robinet et les aliments, ce qui favorise des mutations de la flore);
 - *l'inflammation liée à des pathologies inflammatoires ou des infections chroniques* est évidemment, nous l'avons vu pour l'helicobacter pylori dans l'estomac, l'hépatite chronique dans le foie et le papillomavirus dans le col utérin, des facteurs d'amplification puissante des risques de cancers -
- *le stress et la dépression* qui ont été montrés fortement pro-inflammatoires par plusieurs mécanismes ;
- *la pollution*, la majeure partie des polluants ayant des effets pro-oydants et pro-inflammatoires, y compris ceux engendrés par la cuisson (amines hétérocycliques, benzopyrène, acroléine, acrylamide...);
- *la sédentarité* est aussi, par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes un facteur pro-inflammatoire, dont le surpoids, bien sûr.

Cuisson des viandes, impacts inflammatoire, mutagène et carcinogène

Les études de Peter Moller à Stockholm, en étudiant les effets sur l'ADN des globules blancs montrent que la puissance mutagène et carcinogène d'une viande trop cuite est équivalente à celle de 800 à 1000 cigarettes !

Les dérivés mutagènes issus de la déformation des molécules des viandes et poissons à haute température augmentent les risques de cancers du colon, du rectum, du pancréas, du sein, de la prostate.

Michaël Pariza, Mutagens and carcinogens in the diet, *Wiley-Liss*, New York, 1990 Sugimura T, Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed in the cooking process, *Mutation Research*, 1985, 150, 33-41

Wei Zheng et al, Well-done Meat Intake, Heterocyclic Amine Exposure, and Cancer Risk, *Nutr Cancer*, 2009, 61 (4) : 437–446

Koutros S et al, Xenobiotic metabolizing gene variants, dietary heterocyclic amine intake, and risk of prostate cancer, *Cancer Res*, 2009, 1 ; 69 (5) : 1877-84

Les hydrocarbures amines polycycliques issus des cuissons agressives ou au barbecue augmentent le cancer de la prostate de manière deux fois plus puissante dans une sous-population génétique, comme le montre une étude menée chez 1226 hommes porteurs de cancer de la prostate et 1127 cas contrôles.

Marni Stott-Miller et al, Consumption of deep-fried foods and risk of prostate cancer, *Prostate* , 2013; 73 (9): 960–969.

On a découvert récemment que la consommation de viandes cuites augmente aussi la fréquence des cancers du poumon.

Acroléine et acrylamide et cancers

L'*acroléine* obtenue par la combustion des graisses, en particulier lors des barbecues (avec le *benzopyrène*)– aussi l'un des toxiques les plus puissants de la fumée de cigarette et de la pollution aérienne – est puissamment mutagène et cancérigène. Elle est aussi impliquée dans l'asthme, les pathologies inflammatoires respiratoires, et cardiovasculaires, la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer. Elle a été aussi utilisée comme gaz de combat en 1914-1918.

L'*acroléine* se colle directement sur l'ADN. On trouve des bases nucléiques modifiées par l'*acroléine* dans les cellules tumorales de la vessie à un taux double que dans les cellules non tumorales.

Hyun-Wook Lee et al, Acrolein- and 4-Aminobiphenyl-DNA adducts in human bladder mucosa and tumor tissue and their mutagenicity in human urothelial cells, *Oncotarget*, 201, 4 ; 5 (11) : 3526–3540

La consommation fréquente de produits frits, contenant de l'*acroléine*, de l'*acrylamide*, des amines hétérocycliques, des aldéhydes est associé à une fréquence plus élevée de plusieurs cancers dont les cancers de la prostate, de l'endomètre, des ovaires, du pancréas, du rein.

On retrouve aussi de l'*acrylamide* dans :

- les frites, les chips
- les produits de boulangerie et de pâtisseries brunies, les biscuits
- le café
- et les légumes cuits pollués par le *Round Up* qui utilise du polyacrylamide comme additif.

Hogervorst JG et al, A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007; 16 (11) : 2304-13

Pelucchi C et al, Exposure to acrylamide and human cancer
- a review and meta-analysis of epidemiologic studies,
Ann Oncol, 2011; 22 (7) : 1487-99

Pelucchi C et al, Dietary acrylamide and cancer risk : An updated meta-analysis, *Int J Cancer*, 2014 Nov 18

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Acrylamide>

Un apport calorique élevé est pro-inflammatoire

Mais tout simplement l'augmentation de l'apport calorique a des effets pro-inflammatoires.

La combustion des calories au feu de l'oxygène dans les mitochondries est associée avec la production de déchets radicalaires qui sont la source quantitativement la plus importante des lésions et mutations de l'ADN.

Plus on consomme de calories plus on stimule les mécanismes qui accélèrent la sénescence et rendent les maladies dégénératives dont les cancers, plus fréquents et plus précoces comme : l'insuline ; le récepteur à l'IGF1, mTOR, et plus on inhibe les voies qui ralentissent le vieillissement et réduisent ces risques : FOXO et les 7 différentes sirtuines.

Par ailleurs, évidemment, un apport calorique plus élevé est associé à une fréquence de surpoids augmentée, qui ajoute des mécanismes de promotion, par exemple inflammatoires et promoteurs hormonaux (via l'aromatase qui permet de produire dans le tissu adipeux des oestrogènes).

Mais de très nombreuses études montrent qu'un apport énergétique élevé – qu'il y ait surpoids ou non, ce qui dépend d'un certain nombre d'autres co-facteurs – augmente le risque de nombreux cancers.

Par exemple, dans une étude réalisée chez des soeurs, le quartile des femmes qui consomment le plus de calories subit de 60 à 70% plus de cancers du sein que le quartile qui en consomme le moins.

Fang Fang Zhang et al, Total Energy Intake and Breast Cancer Risk in Sisters: the Breast Cancer Family Registry, *Breast Cancer Res Treat*, 2013; 137 (2) : 541–551.

Dans une étude comparant 803 porteurs de cancers de la vessie avec 803 témoins, il apparaît que ceux qui consomment le plus de calories, qui font le moins d'exercice et qui ont un génotype de la voie mTOR défavorable ont un risque de cancer multiplié par 21,93 !

Jie Lin et al, Energy Balance, the PI3K-AKT-mTOR Pathway Genes and the Risk of Bladder Cancer, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010; 3(4): 505–517.

Un apport élevé en calories est associé à une augmentation du risque de cancer de l'estomac.

Harrison LE et al, The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma : a case-control study in the U.S, *Cancer*, 1997 ; 80 (6) : 1021-8

Une étude globale sur la cohorte Women's Health Initiative suivie par 40 centres cliniques, montre qu'un apport calorique total plus élevé augmente de 43% l'incidence de tous types de cancers invasifs, mais aussi de 49% les risques cardiovasculaires et de 317 % les risques de diabète, alors qu'une quantité d'énergie dépensée en activité physique plus élevée réduit les risques de tout type de cancer de 16%, de maladies cardiovasculaires de 20% et de diabète de 40%.

Zheng C et al, Simultaneous association of total energy consumption and activity-related energy expenditure with risks of cardiovascular disease, cancer, and diabetes among postmenopausal women, *Am J Epidemiol*, 2014 ; 180 (5) : 526-35

Inflammation post-prandiale

L'effet pro-inflammatoire d'un repas est le plus marqué en période post-prandiale.

Les marqueurs d'oxydation et d'inflammation s'élèvent en moyenne pendant 2 à 6h, ce qui veut dire que chaque repas composé de plus de composants inflammatoires que de composants anti-inflammatoires va relancer chaque fois plus haut l'inflammation qui n'aura pas eu le temps de redescendre avant le repas suivant.

Ursini F et al, Postprandial plasma lipid hydroperoxides : a possible link between diet and atherosclerosis, *Free Radic Biol Med*, 1998 ; 25 (2) : 250-2

De nombreux principes actifs, dont les polyphénols et les antioxydants suppriment cette montée d'oxydo-inflammation post-prandiale, et peuvent même pour certains d'entre eux (de nombreux facteurs entrent en jeu, dont le principal est le rapport entre anti-inflammatoires et pro-inflammatoires dans le repas), déprimer le niveau de base des marqueurs.

Par exemple, les raisins ou le vin rouge réduisent la poussée oxydo-inflammatoire post-prandiale.

Natella F et al, Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in humans, *J Agric Food Chem*, 2002 ; 50 (26) : 7720-5

Natella F et al, Red wine mitigates the postprandial increase of LDL susceptibility to oxidation, *Free Radic Biol Med*; 30 (9) : 1036-44

Et ceci y compris chez des diabétiques où ils modulent l'oxydation des LDL et l'activation plaquettaire.

Ceriello A et al, Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombosis activation : a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabetes, *Eur J Clin Invest*, 2001; 31 (4) : 322-8

Consommer des baies comme des myrtilles, des fraises, ou du kiwi est capable de déprimer les marqueurs oxydo-inflammatoires post-prandiaux et ceci même chez des patients dyslipédimiques.

Burton-Freeman B et al, Strawberry modulates LDL oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women, *J Am Coll Nutr*, 2010 ; 29 (1) : 46-54

Effets protecteurs en post-prandial de poudres de raisins, de myrtilles, et de kiwi, mais pas de prunes.

Prior RL et al, Plasma antioxidant capacity changes following a meal as a measure of the ability of a food to alter in vivo antioxidant status, *J Am Coll Nutr*, 2007 ; 26 (2) : 170-81

Kay CD et al, The effect of wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) consumption on postprandial serum antioxidant status in human subjects, *Br J Nutr*, 2002; 88 (4) : 389-98

Un apport élevé en graisses saturées est pro-inflammatoire

Les graisses saturées, nous en avons besoin d'un peu, mais leur excès présente de nombreux inconvénients.

Elles sont *très caloriques* (9 calories par gramme, contre 7,5 pour l'alcool et 4,5 pour protéines et glucides) et très économes (leur métabolisation ne coûte que 3% de leur énergie totale, alors que 15% de l'énergie glucidique et 25% de l'énergie protéique sont nécessaires).

Elles sont *quasi incombustibles*, donc ne donnent que très peu d'énergie, et vont surtout dans le tissu adipeux où elles restent très inertes.

Elles sont *rigides* ce qui réduit la flexibilité des globules rouges et le transport de l'oxygène, mais aussi freine les transports de nutriments et de messages à travers les membranes cellulaires.

Logées dans les membranes mitochondriales, elles *ralentissent la vitesse de fabrication de l'ATP* dans les centrales énergétiques.

Logées dans les membranes qui protègent les noyaux contenant l'ADN, elles inhibent l'expression des gènes.

Elles *allongent la durée de vie des oestrogènes* transportés par les lipoprotéines dans le sang, ce qui augmente leur potentiel promoteur.

Elles ont des *effets pro-inflammatoires* en inhibant le métabolisme des acides gras de type oméga 3.

Elles élèvent de manière dose-dépendante les taux circulants de LDL cholestérol et ont des *effets pro-aggrégants plaquettaires*.

Elles servent de *carburant privilégié aux cellules cancéreuses* qui apprennent à augmenter la lipolyse et à les capter plus efficacement, une découverte récente.

Et surtout dans la membrane des cellules cancéreuses, étant inoxydables, elles les rendent insensibles aux attaques, que ce soit par le système immunitaire ou plus tard par la chimio ou la radiothérapie.

On peut dire que les acides gras saturés blindent les cellules cancéreuses et contribuent à leur permettre d'échapper aux défenses naturelles et à résister aux traitements.

Nous verrons que les acides gras oméga trois, les plus désaturés, les plus combustibles, les plus oxydables, et les plus flexibles, font exactement tous les effets inverses de ce que nous venons de décrire.

Si les études ne trouvent d'augmentation des risques de cancers du sein, de la prostate non évolutif, du colon, de l'estomac, du poumon, du rein et de la vessie avec des apports élevés en graisses saturées, elles trouvent une augmentation des risques pour le cancer avancé de la prostate, du pancréas, de l'œsophage, des ovaires.

Un apport élevé en acides gras saturés apparaît associé avec une augmentation de 21% du risque de cancer de la prostate avancé et de 47% de la mortalité par cancer de la prostate. Un apport supérieur en acide α -linoléique (oméga 3 d'origine végétale) avec un risque légèrement augmenté de cancer de la prostate avancé : 17%. Un apport élevé en acide éicosapentanoïque (oméga 3 d'origine animale) avec une mortalité par cancer de la prostate réduite de 18%.

Colleen Pelsler et al, Dietary Fat, Fatty Acids and Risk of Prostate Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013; 22 (4) : 697–707

La plupart des études ne trouvent pas de relation entre les apports en acides gras et le risque de cancer de la prostate peu évolutif.

Chez les personnes qui consomment beaucoup de graisses saturées d'origine animale, le risque de cancer du pancréas est augmenté de 43%.

Thiébaud AC et al, Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study, *J Natl Cancer Inst*, 2009 ; 101 (14) : 1001-11

Les plus gros consommateurs de graisses saturées, de viande rouge, mais aussi

d'acides gras mono-insaturés voient un risque augmenté de cancer de l'œsophage (respectivement de 141%, de 435% et de 215%).

O'Doherty MG et al, Dietary fat and meat intakes and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, *Int J Cancer*, 2011;129 (6) : 1493-502

Par ailleurs plusieurs études mettent en évidence qu'un taux élevé d'acides gras saturés (aussi d'acides gras oméga six) dans le sang est associé à une élévation du risque de cancer de la prostate, alors qu'un taux élevé d'acides gras mono-insaturés l'est avec une réduction du risque.

Bassett JK et al, Plasma phospholipid fatty acids, dietary fatty acids and prostate cancer risk, *Int J Cancer*, 2013;133 (8) : 1882-91

Jackson MD et al, Associations of whole-blood fatty acids and dietary intakes with prostate cancer in Jamaica, *Cancer Causes Control*, 2012; 23 (1) : 23-33

Au total il y a de très bonnes raisons (risques de surpoids, d'inflammation, d'augmentation des effets promoteurs des oestrogènes, réduction de l'oxygénation et de l'énergie, « blindage » et nourriture des cellules cancéreuses...) de ne pas abuser des acides gras saturés.

Néanmoins la synthèse des études n'établit pas un lien clair entre les risques de cancer et leur consommation, qu'elles soient d'origine animale (encore plus pro-inflammatoires, surtout du fait de la présence de fer, d'acide arachidonique et de plus de perturbateurs endocriniens) ou d'origine végétale.

Pour en savoir plus :

Ursula Schwab et al, Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review, *Food Nutr Res*, 2014 ; 58 : 10

Index alimentaire inflammatoire et risques de cancers

L'une des origines de l'inflammation est l'activation de globules blancs qui sécrètent des substances corrosives : radicaux libres
eau oxygénée, eau de Javel tous capables d'endommager les gènes,
et donc d'initier des cancers.

Mais cette inflammation, aussi engendrée par le fer, le cuivre, des polluants, des allergènes, via d'autres voies, comme l'activation de *mTOR*, de *NFkappaB*, de *prostaglandines inflammatoires*... joue un rôle majeur dans les autres épisodes de la cancérogénèse : promotion, invasion, colonisation...

De nombreux aliments et nutriments sont pro-inflammatoires :

- la caféine via le relargage d'histamine de l'estomac

- le fer
- le cuivre
- l'acide arachidonique
- l'excès d'acide linoléique (oméga six)
- certains acides aminés comme la leucine

alors que d'autres sont anti-inflammatoires comme

- **les acides gras oméga 3**
- **les polyphénols**
- **les antioxydants**
- **le magnésium**
- **le zinc**
- **le sélénium...**

Plus de 6500 études à ce jour mettent en rapport la consommation d'aliments et l'élévation de 6 marqueurs de l'inflammation : la C Reactive Protein, le TNF alpha et 4 interleukines.

Shivappa N et al, Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index, *Public Health Nutr.* 2014 ; 17 (8) : 1689-96

Dans la cohorte de Bellvitge comparant 424 patients porteurs de cancers colorectaux et 401 contrôles, un index alimentaire inflammatoire élevé (DII ou « dietary inflammation index ») est associé à un risque de cancer du colon augmenté de 124%.

Zamora-Ros R et al, Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study, *Genes Nutr*, 2015 ; 10(1) : 447

Dans une vaste étude italienne comparant 1294 patients touchés par un cancer de la prostate et 1294 témoins, ceux qui consomment une alimentation plus inflammatoire présentent 32% d'élévation du risque pour le 3^{ème} quartile, 69% pour le 4^{ème} quartile (le DII le plus élevé) par rapport aux personnes de premier quartile dont l'alimentation est la moins inflammatoire.

Shivappa N et al, Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men, *Br J Nutr*, 2014 Nov 17 : 1-6

Alimentation pro- et anti-angiogène

Chacun de nous contient un réseau de vaisseaux qui pourrait parcourir deux fois le tour de la Terre et 19 milliards de capillaires.

Sans développement de nouveaux vaisseaux (angiogénèse) une tumeur ne peut pas dépasser 2mm comme l'a montré le chercheur Judah Folkman.

L'excès de tissu adipeux sécrète des quantités élevées de *leptine* qui a un effet

dépresseur sur la respiration mitochondriale des cellules tumorales du colon.

Yehuda-Shnaidman E et al, Secreted human adipose leptin decreases mitochondrial respiration in HCT116 colon cancer cells, *PLoS One*, 2013 ; 8 (9) : e74843

Par ailleurs cette leptine est capable de stimuler l'angiogénèse dans les tumeurs.

De fait *tout ce qui est inflammatoire favorise l'angiogénèse* dont l'excès est impliqué non seulement dans le développement tumoral, mais aussi dans le surpoids et certaines formes de DMLA.

Par contre très nombreuses substances naturelles provenant des végétaux sont puissamment **anti-angiogènes** :

- vitamine E
- lycopène (le pigment rouge de la tomate)
- le resvératrol du vin rouge
- la plupart des polyphénols (thé, baies et fruits rouges et foncés, grenade soja...).

Pour en savoir plus voir la vidéo de William Li (*Angiogenesis Foundation*)
www.youtube.com/watch?v=SgmtQbeuloc

Cancer de la prostate, angiogénèse, lycopène

Les résultats d'études de cohortes prospectives suggèrent que les régimes riches en *lycopène* permettent d'obtenir une réduction significative du risque de cancer de la prostate.

Dans le cadre d'une étude prospective sur plus de 47 000 professionnels de santé suivis pendant huit ans, on a découvert que ceux qui recevaient l'apport le plus élevé en lycopène de tomates et de produits à base de tomate (représentant 82 % de l'apport total en lycopène) présentaient un risque de cancer de la prostate inférieur de 21 % à celui des sujets qui recevaient l'apport le plus faible en lycopène.

Giovanucci E, Willett WC et al, Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87(23):1767–1776

De même, une étude prospective sur des médecins américains a montré que ceux qui avaient le taux le plus élevé de lycopène dans le plasma voyaient leur risque de développer un cancer agressif de la prostate baisser de manière significative.

Gann PH, Ma J, Giovanucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis, *Cancer Res*, 1999; 59(6):1225–1230

Plus récemment, une étude prospective sur une cohorte de 29 361 hommes suivis pendant quatre ans n'a constaté aucun lien entre l'apport nutritionnel en lycopène et le risque de cancer de la prostate.

Kirsh VA et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15(1):92–98

Le lycopène peut neutraliser la forme radicalaire stable de alpha tocophérol, qui sinon devient pro-oxydant, ce qui explique les résultats de l'étude SELECT où la vitamine E non associée à du lycopène peut augmenter les risques de cancer de la prostate.

Les dernières études confirment qu'un apport élevé en lycopène réduit les risques de cancer de la prostate, et encore de manière plus marquée les formes les plus agressives, mortelles, et que ce phénomène est associé à une prolifération angiogénétique réduite constatée au sein même des tumeurs.

Zu K et al, Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer : a prospective study in the prostate-specific antigen era, *J Natl Cancer Inst*, 2014;106 (2) : djt430

Quantification des caractères inflammatoire/anti-inflammatoire de l'alimentation et risques cardiovasculaires, hépatiques et rénaux

1352 participants, âgés de 18 à 69 ans de l'étude *ORISCAV-LUX* (Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg) ont été l'objet d'une mise en rapport de leurs biomarqueurs de risques :

- LDL-cholesterol
- apo B
- tension artérielle diastolique
- indicateurs de la fonction rénale
(clairance de la créatinine, acide urique)
- enzymes hépatiques
(gamma-glutamyl-transpeptidase et glutamate-pyruvate transaminase)

et de leur adhérence à 5 indices de qualité nutritionnelle :

Recommendation Compliance Index (RCI)
Diet Quality Index-International (DQI-I)
Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)
Mediterranean Diet Score (MDS)
et *Dietary Inflammatory Index* (DII).

L'indice qui est le mieux corrélé aux biomarqueurs de risque s'avère être le MDS, le Mediterranean Diet Score. Ce qui amène les auteurs à recommander aux spécialistes de santé publique d'optimiser les indices qu'ils considèrent insuffisants.

Mon commentaire : il serait nécessaire maintenant d'intégrer aussi les composants du modèle Okinawa comme le curcuma, le thé vert, le soja, les algues, etc...

Alkerwi A et al, Cross-comparison of diet quality indices for predicting chronic disease risk: findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg (ORISCAV-LUX) study, *Br J Nutr*, 2014 Dec 5 :1-11

Alternative Healthy Eating Index (AHEI) et marqueurs inflammatoires

Dans la cohorte de 4600 personnes âgées en moyenne de 49,6 ans, la mesure de l'IL6 est restée significativement plus basse après 5 années chez ceux qui ont maintenu leur adhérence à l'AHEI ou qui ont amélioré leur score.

Akbaraly T et al, Long term adherence to healthy dietary guidelines and chronic inflammation in the prospective Whitehall II Study, *Am J Med*, 2014 Oct 7, pii : S0002-9343(14)00857-2

Poissons et acides gras oméga trois

Oméga trois et surpoids

Un ensemble d'études chez l'animal et chez l'homme indiquent qu'un apport supérieur en acides gras de type oméga trois réduit le risque de surpoids.

Chez 291 femmes et 185 hommes, en Australie, on met en rapport le pourcentage d'oméga trois dans la membrane érythrocytaire, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et la mesure de la masse grasse effectuée par densitométrie.

Résultats :

Chez les femmes un pourcentage supérieur d'oméga trois dans les érythrocytes est associé à une baisse de l'IMC, du tour de taille et de la masse grasse.

Chez les hommes l'association n'est significative que pour la masse grasse.

Howe PR et al, Relationship between erythrocyte omega-3 content and obesity is gender dependent, *Nutrients*, 2014 ; 6 (5) : 1850-60

Oméga trois, diabète, risques cardiovasculaires

Chez 47 personnes en surpoids âgées en moyenne de 46,5 ans, un apport supérieur en oméga 3 est associé à

- un index de sensibilité à l'insuline supérieur de 43%
- un *disposition index* prédictif d'une résistance au risque de diabète 70% plus élevé
- un taux circulant d'insuline à jeun réduit de 25%
- une tension systolique nocturne plus basse de 6 mm
- une baisse nocturne de la tension artérielle plus importante : 14.7% contre 10.8%
- une CRP plus basse de 41%
- un taux d'acides gras libres circulants plus bas de 21%.

Albert BB et al, Higher omega-3 index is associated with increased insulin sensitivity and more favourable metabolic profile in middle-aged overweight men, *Sci Rep*, 2014 ; 4 : 6697

Cette relation est confirmée dans une cohorte d'enfants de 9 à 12 ans, ainsi qu'avec les marqueurs de sensibilité à l'insuline.

Burrows T et al, Omega-3 index, obesity and insulin resistance in children, *Int J Pediatr Obes*, 2011; 6 (2-2) : e532-9

Une étude d'intervention chez 60 adultes en surpoids divisés en 4 groupes :

- placebo
- supplément en oméga trois
- supplément probiotique
- suppléments en oméga trois et probiotiques.

Résultats :

- le groupe oméga 3 présente une meilleure sensibilité à l'insuline et une baisse de la CRP, mais pas de modification de la flore
- le groupe probiotique présente un profil lipidique intégralement amélioré (baisse TGL, LDL, cholestérol total et augmentation du HDL)
- le groupe oméga 3 + probiotiques présente des effets les plus prononcés sur le HDL cholestérol, la sensibilité à l'insuline et la baisse de la CRP.

Les auteurs observent que les sujets qui ont un HDL bas, une baisse de la sensibilité à l'insuline et une CRP élevée ont une flore altérée : moins de lactobacilli et bifidobacteria et plus de E. coli et bactéroïdes.

Rajkumar H et al, Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial, *Mediators Inflamm*, 2014; 2014 : 348959

Oméga trois et protection cardiovasculaire

Un ensemble d'études chez l'homme montre que des apports supérieurs et un meilleur statut en oméga trois réduisent :

- les risques d'arythmie cardiaque
- la mort subite
- le phénomène d'ischémie-reperfusion
- la taille des zones infarctées.

Une étude expérimentale montre que les oméga trois, que l'on retrouve aussi dans les membranes mitochondriales des cellules du myocarde, augmentent la résistance du myocarde à l'ischémie.

Zeghichi-Hamri S et al, Protective effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury in rats, *Nutr Res*, 2010 ; 30 (12) : 849-57

Dans une cohorte américaine de 4508 personnes âgées de 18 à 30 ans, sans hypertension au départ, et suivis pendant 20 ans, des apports supérieurs en acides gras oméga 3 longues chaînes est associé à une réduction du risque d'hypertension de 35%.

Cet effet est moins prononcé chez ceux qui ont un sélénium bas et une exposition au mercure plus élevée.

Xun P et al, Fish oil, selenium and mercury in relation to incidence of hypertension : a 20-year follow-up study, *J Intern Med*, 2011; 270 (2) : 175-86

Le déficit en oméga 3 dès la période de croissance in utero peut être un facteur de risque d'hypertension chez l'adulte.

Une étude expérimentale chez l'animal montre que des apports en oméga 3 d'origine végétale (acide alpha-linolénique) sont capables de compenser un manque d'acides gras oméga 3 longues chaînes, d'origine animale dans cet effet.

Begg DP et al, Hypertension induced by omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiency is alleviated by alpha-linolenic acid regardless of dietary source, *Hypertens Res*, 2010 ; 33 (8) : 808-13

Supplémentations en oméga trois et risques cardiovasculaires

59 sujets diabétiques de type 2 ou porteurs de syndrome métabolique dans une étude randomisée sur 8 semaines, reçoivent

- soit de l'huile de maïs
- soit une huile combinant bourrache (GLA) et acide alpha-linolénique (ALA)
- soit une huile de poissons (EPA et DHA).

On n'observe pas de changements dans le groupe maïs.

Le cholestérol total et LDL baisse dans le groupe bourrache/ALA.

Les triglycérides, l'hémoglobine glyquée baisse et le cholestérol HDL augmentent dans le groupe huile de poisson.

Lee TC et al, The impact of polyunsaturated fatty acid-based dietary supplements on disease biomarkers in a metabolic syndrome/diabetes population, *Lipids Health Dis*, 2014 Dec 16; 13 (1) :196

Mon commentaire : on peut donc en déduire comme l'avait déjà signalé Michel de Lorgeril concernant l'agrégation plaquettaire que les formes ALA et EPA et DHA sont utiles. Le GLA peut l'être aussi, d'autant plus dans le diabète et si la supplémentation en oméga 3 est intense et/ou prolongée.

Chez 44 femmes ménopausées porteuses d'un syndrome métabolique contre 43 contrôles,
une supplémentation avec 900 mg d'EPA-DHA réduit :

- les triglycérides (de 21,4%)
- les tensions systolique et diastolique (de 12,2 et 8,2%)
- la résistance à l'insuline (de 13,1%)
- l'interleukine 6 (de 28,5%).

Tardvo AP et al, Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome, *Climacteric*, 2014 Dec 26 : 1-9

Revue des effets cardiovasculaires des oméga trois qui diminuent :

- les triglycérides de 10 à 33% (effet dose dépendent vérifié dans population saines, dyslipidémiques, diabétiques, à facteurs de risques cardiovasculaires multiples)
- la fréquence cardiaque
- la tension artérielle
- le risque de resténose après angioplastie des coronaires (réduction de 14%)
- la tolérance à l'exercice
- la mortalité par infarctus
- la mortalité par mort subite.

Di Minno MN et al, Exploring newer cardioprotective strategies :
 ω -3 fatty acids in perspective,
Thromb Haemost, 2010 ;104 (4) : 664-8

Une méta-analyse récente résume les effets protecteurs

1) d'apports alimentaires, surtout via les poissons gras (mais à des fréquences faibles de un poisson/semaine), en oméga trois :

- réduction de la mortalité par infarctus de 16%
- réduction de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux de 14%
- pas d'effets sur l'insuffisance cardiaque.

2) de suppléments en huiles de poisson :

- des marqueurs inflammatoires
- des dysfonctions endothéliales
- du risque de fibrillation ventriculaire (mais pas auriculaire)
- réduction de la mortalité par infarctus de 10%

Kromhout D et al, Update on cardiometabolic health effects of ω -3 fatty acids, *Curr Opin Lipidol*, 2014 Feb ; 25 (1) :85-90

Oméga trois et allergies

Une revue des études d'apports en oméga trois pendant la grossesse, l'allaitement et pendant les premières années de la vie, soit sous forme de poissons gras, soit sous forme de compléments apporte les constatations suivantes :

- pendant la grossesse 3 études montrent une réduction des risques allergiques, 2 non
- pendant l'allaitement 2 études montrent une réduction des risques
- pendant les premières années de la vie 4 études montrent une réduction par une introduction précoce du poisson dans l'alimentation
- trois études randomisées de supplémentation pendant les premières années de la vie trouvent une réduction des risques, une non.

Hageman JH et al, The impact of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on respiratory illness in infants and children, *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012 ;12 (6) : 564-73

Oméga trois et broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Plusieurs études publiées en 2012 et 2013 observent que des apports supérieurs en oméga 3 chez des BPCO sont associés à une réduction des marqueurs inflammatoires et à des meilleurs scores cliniques.

Trois études d'intervention sont en cours.

Wood LG et al, Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015 Jan 8

Oméga trois et inflammation

Une méta-analyse de 68 études randomisées établit qu'une supplémentation en acides gras oméga trois fait baisser de manière significative :

- la CRP
- l'IL6
- TNF alpha

et ceci autant chez des sujets sains, des porteurs de pathologies inflammatoires non auto-immunes, et des patients touchés par des maladies auto-immunes.

Ces effets sont accentués par la durée de prise des suppléments.

Mais il est réduit par un IMC supérieur à 30 chez les porteurs de pathologies inflammatoires non auto-immunes.

Li K et al, Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : A meta-analysis, *PLoS One*, 2014 Feb 5; 9 (2) : e88103

Oméga trois et pathologies digestives inflammatoires

Sur une cohorte de 170 805 femmes

- des apports élevés en graisses trans est associé à une augmentation du risque de RCH de 34%
- des apports élevés en acides gras oméga 3 longues chaîne (EPA, DHA d'origine animale) avec une réduction du risque de 28%.

Ananthakrishnan AN et al, Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease, *Gut*, 2014 ; 63 (5) : 776-84

Oméga trois et pathologies auto-immunes

Des apports élevés en oméga 3 longues chaînes et réduits en oméga 6 réduisent la sévérité des pathologies auto-immunes et augmentent la durée de survie.

Harbige LS et al, Fatty acids, the immune response, and autoimmunity : a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3, *Lipids*, 2003 ; 38 (4) : 323-41

Les oméga 3 longues chaînes ont des effets positifs dans la polyarthrite rhumatoïde par de nombreux mécanismes intriqués.

Les résultats cliniques dans l'asthme et la colopathie sont hétérogènes.

Calder PC et al, Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes : Effects, mechanisms and clinical relevance, *Biochim Biophys Acta*, 2014 Aug 20

Acides gras oméga 3 et risques de cancers

Nous avons déjà vu que ceux ci ont systématiquement les effets inverses des acides gras saturés que ce soit sur le surpoids, l'énergie, l'oxygénation, l'inflammation, la réduction de la durée de vie des oestrogènes et la sensibilisation des cellules cancéreuses aux défenses.

Une consommation plus élevée d'acides gras oméga trois et/ou un rapport oméga 3/oméga 6 optimisé réduisent les risques de cancers du sein, colorectaux, du poumon, du foie – et ceci même chez les porteurs d'hépatite chronique -, des ovaires, le caractère prolifératif du cancer de la prostate et la mortalité dont il est la cause, en ce qui concerne les oméga 3 d'origine animale.

de Lorgeril M et al, Helping women to good health: breast cancer, omega-3/omega-6 lipids, and related lifestyle factors, *BMC Med*, 2014 ; 12 : 54

Jeongseon Kim et al, Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study, *BMC Cancer*, 2009 ; 9 : 216

Piazzini G et al, Eicosapentaenoic acid free fatty acid prevents and suppresses colonic neoplasia in colitis-associated colorectal cancer acting on Notch signaling and gut microbiota, *Int J Cancer*, 2014; 135 (9) : 2004-13

Takezaki T et al, Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption, *Nutr Cancer*, 2003; 45 (2) : 160-7

La consommation de viande rouge est associée à une augmentation du risque de cancer des ovaires alors que celle de poisson à une réduction.

Kolahdooz F et al, Meat, fish, and ovarian cancer risk : Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis, *Am J Clin Nutr*, 2010; 91 (6) : 1752-63

Sawada N et al, Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, 2012 ; 142 (7) : 1468-75

Friedrichs W et al, Omega-3 fatty acid inhibition of prostate cancer progression to hormone independence is associated with suppression of mTOR signaling and androgen receptor expression, *Nutr Cancer*, 2011; 63 (5) : 771-7

Une méta-analyse sur 4 études enregistre une réduction moyenne de 63% de la mortalité due au cancer de la prostate avec la consommation de poissons, la source principale d'oméga 3 d'origine animale.

Szymanski KM et al, Fish consumption and prostate cancer risk : a review and meta-analysis, *Am J Clin Nutr*, 2010 ; 92 (5) : 1223-33

Dans une étude suédoise les plus gros consommateurs de graisses saturées ont une mortalité augmentée par cancers de la prostate de 139% pour l'acide myristique et de 188% pour les acides gras saturés courts, alors qu'elle est réduite de 40% pour les plus gros consommateurs d'acides gras oméga trois d'origine marine.

Epstein MM et al, Dietary fatty acid intake and prostate cancer survival in Örebro County, Sweden, *Am J Epidemiol*, 2012; 176 (3) : 240-5

Acides gras oméga 3 et mortalité de toutes causes

Des apports plus conséquents en acides gras oméga 3, qu'ils proviennent de l'alimentation ou de compléments alimentaire, sont associés dans la très vaste étude *Vitamins and Lifestyle Study* sur 70 495 personnes, à une réduction de la mortalité par cancers

de tous types de 23%, une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 13% et de la mortalité de toutes causes de 27%.

Bell GA et al, Intake of long-chain ω -3 fatty acids from diet and supplements in relation to mortality, *Am J Epidemiol*, 2014; 179 (6) : 710-20

Oméga trois et neurodégérescence

Les études d'imagerie cérébrale (IRM) ont pu objectiver des impacts positifs d'apports supérieurs en oméga trois sur le vieillissement cérébral.

Deux études d'intervention ont confirmé cet effet qui peut s'expliquer, comme les effets positifs constatés depuis longtemps dans le développement du cerveau et de la rétine in utero et dans les premières années de la vie, comme les effets anti-dépresseurs des oméga trois, par

- des effets cardiovasculaires positifs, soutenant l'irrigation cérébrale
- des effets anti-inflammatoires
- l'augmentation de l'énergétique neuronale
- la fluidification post synaptique et la dynamisation de la neurotransmission
- une participation aux processus de myélinisation
- un effet positif sur la synaptogénèse
- un retentissement sur le système endocannabinoïde...

Denis I et al, ω -3 polyunsaturated fatty acids and brain aging, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014 Dec 11

Revue sur les mécanismes et les études qui objectivent un impact important des apports en oméga 3 dans le développement, le fonctionnement et la maintenance du cerveau, ainsi que la prévention des pathologies neurodégénératives, comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Janssen CI et al, Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration, *Prog Lipid Res*, 2014 Jan; 53 : 1-17

Oméga trois et anxiété

Dans une étude en double aveugle de supplémentation en oméga 3 (2,5 g/j) contre placebo pendant 12 semaines, les étudiants en médecine supplémentés voient

- * une diminution de 14% d'un marqueur inflammatoire
- * et une réduction de 20% des symptômes d'anxiété
- * mais pas de réduction significative de symptômes de dépression.

Kiecolt-Glaser JK et al, Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students : a randomized controlled trial, *Brain Behav Immun*, 2011 ; 25 (8) : 1725-34

Oméga trois et dépression

Une méta-analyse de 11 études sur des dépressions majeures et de 8 études sur des symptômes dépressifs confirme que la supplémentation en oméga 3 réduit

- de 44% les dépressions majeures
- et de 78% les symptômes dépressifs simples.

Grosso G et al, Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials, *PLoS One*, 2014 ; 9 (5) : e96905

Oméga trois, développement cérébral et comportement

Les déficits en oméga trois ont des conséquences négatives sur le développement cérébral.

Plusieurs études contrôlées utilisant des oméga trois, le plus souvent associés à d'autres nutriments ont montré d'importantes réductions en comportements antisociaux, agressifs et violents chez des jeunes et jeunes adultes délinquants.

Gow RV et al, Neurodevelopment and childhood behaviors, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 23 (3) : 555-90

Oméga trois et hyperactivité

L'impact du déficit en oméga trois sur diverses altérations du comportement est documenté.

Les études d'intervention randomisées ont montré des effets, bien que modestes, sur la réduction des symptômes du déficit d'attention et de l'hyperactivité.

Mais étant donné leur fréquence, la résistance au traitement par les amphétamines, leur arrêt fréquent à cause des effets secondaires, les auteurs estiment que les acides gras oméga trois mériteraient d'être intégrés en prévention et en traitement.

Gow RV et al, Current evidence and future directions for research with omega-3 fatty acids and attention deficit hyperactivity disorder, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015 Jan 8

Oméga 3 et DMLA

Une étude américaine met en avant que

- les fumeurs ont un risque de DMLA multiplié par 1,9
- les anciens fumeurs par 1,7
- une consommation de poisson de 2 fois par semaine ou plus réduit le risque
- le quartile qui a les apports les plus élevés en oméga 3 a 45% de réduction de risque

cet effet est quasiment annulé en cas de consommation importante d'oméga 6.

Seddon JM et al, Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration, *Arch Ophthalmol*, 2006 ; 124 (7) : 995-1001

En comparant une cohorte de patients atteints par une DMLA vasculaire et une cohorte témoin, les chercheurs mettent en évidence que ceux qui présentent le stade le plus avancé de la maladie présentent dans leur alimentation un rapport oméga 6/oméga 3 supérieur à 11, typique du régime occidental industrialisé, alors que les stades moins avancés ont un rapport moyen entre 5 et 7.
(Le rapport du modèle méditerranéen est de 4 à 5, le rapport recommandé de 4).

Mance TC et al, The role of omega6 to omega3 ratio in development and progression of age-related macular degeneration, *Coll Antropol*, 2011; 35 Suppl 2 : 307-10

Dans une étude d'intervention en double aveugle 72 patients atteints de DMLA non exsudative reçoivent soit un placebo, soit un dosage de lutéine/zéaxanthine (11 mg) et oméga 3 (100 mg DHA, 30 mg EPA) (D1), soit le double (D2) pendant un an.

Les paramètres de la densité du pigment maculaire s'améliorent de manière significative autant dans le groupe D1 que D2, alors qu'ils se dégradent dans le groupe placebo et cette amélioration est corrélée à une amélioration, aussi significative de l'acuité visuelle.

Dawczynski J et al, Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013 ; 251 (12) : 2711-23

Absence d'effets ou effets délétères des oméga trois, polluants, sources

S'il est évident qu'il est systématiquement incontournable d'optimiser les apports en oméga trois, chaque fois que c'est possible par l'alimentation et dans certains cas par la supplémentation et qu'il existe de nombreuses indications validées de la supplémentation de nombreuses études donnent des résultats décevants ou même négatifs.

Par exemple, une méta-analyse de 20 études de supplémentation ne trouve pas de réduction significative de la mortalité cardiovasculaire globale, bien qu'elle confirme une réduction des infarctus et des morts subites.

Rizos EC et al, Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events : a systematic review and meta-analysis, *JAMA*, 2012 ; 308 (10) : 1024-33

Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- 1) les acides gras oméga trois sont *hyperoxydables*.
S'ils ne sont pas accompagnés par les antioxydants qui les protègent : vitamine E naturelle, caroténoïdes, vitamine C, sélénium, polyphénols, ils peuvent s'oxyder et donner des résultats négatifs. Cela a été montré par exemple dans la mitochondries où plus d'oméga trois non protégés accélèrent les phénomènes du vieillissement.
- 2) les poissons et mêmes les compléments à base d'huile de poissons sont de plus en plus contaminés par le PCB, des dioxines, des pesticides organochlorés, des perturbateurs endocriniens, du mercure, dont les effets délétères peuvent être supérieurs aux effets positifs des oméga trois.

Par exemple le degré d'exposition aux PCB et à certains organochlorés a été montré facteur de risque d'hypertension quels que soient les apports en oméga 3 chez les Inuits.

Valera B et al, Associations between plasma persistent organic pollutant levels and blood pressure in Inuit adults from Nunavik, *Environ Int*, 2013 ; 59 : 282-9

Les perturbateurs endocriniens sont facteurs de surpoids, de diabète, de troubles psycho-comportementaux, et les dioxines sont carcinogènes.

La présence de tous ces *polluants organiques persistants (POP)* : PCB, dioxine, organochlorés, tous lipophiles, dans le tissu adipeux est maintenant reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire, y compris d'AVC.

Lee DH et al, Background exposure to persistent organic pollutants predicts stroke in the elderly, *Environ Int*, 2012 ; 47 : 115-20

Le mercure est un facteur de risque de neuro-dégénérescence, d'inflammation, de pathologies cardiovasculaires et de cancers.

Les coquillages ont été découverts récemment sources beaucoup plus importantes qu'attendues d'arsenic.

Guéguen M et al, Shellfish and residual chemical contaminants : hazards, monitoring, and health risk assessment along French coasts, *Rev Environ Contam Toxicol*, 2011; 213 : 55-111

Quant aux suppléments ils contiennent des POP.
Les capsules d'huile de poisson en contiennent en moyenne plus que les capsules d'huile de krill, qui en contiennent plus que les huiles de micro-algues.

Bengtson Nash SM et al, A nutritional-toxicological assessment of antarctic krill oil versus fish oil dietary supplements, *Nutrients*, 2014 Aug 28; 6 (9) : 3382-402

Par ailleurs des études pointent une biodisponibilité supérieure des oméga 3 d'huile de krill que de poissons.

Schuchardt JP et al, Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations – a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil, *Lipids Health Dis*, 2011 ; 10 : 145

Les études montrent une bonne conversion des oméga trois végétaux en DHA à partir de l'huile de micro-algues.

Lane K et al, Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014 ; 54 (5) : 572-9

Les micro-algues sont les seuls végétaux qui fabriquent directement l'EPA et le DHA.

Ce sont elles sont à la base de toute la chaîne alimentaire des océans. Parmi les microalgues non océaniques, il convient de citer la spiruline (une cyanobactérie classée dans les algues bleues) *Arthrospira* comme source intéressante d'oméga-3.

Il a été vérifié que les oméga 3 de micro algues comme *Dunaliella* ont des effets anti-inflammatoires.

Chandran P A et al, Omega-3 fatty acid concentrate from *Dunaliella salina* possesses anti-inflammatory properties including blockade of NF-κB nuclear translocation, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015 Feb; 37 (1) : 81-9

Un autre point important, les acides gras oméga 3 étant centraux dans les traitements anti-cancéreux, l'EPA, mais ni l'ALA, ni le GLA, ni le DHA ne dépriment l'activité des natural killers (cellules NK).

Thies F et al, Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y, *Am J Clin Nutr*, 2001; 73 (3) : 539-48

Dans cette indication, comme chez la femme enceinte et le petit enfant, où c'est principalement le DHA qui est essentiel au développement cérébral, il faut donc choisir des compléments où la proportion DHA/EPA est supérieure.

Parmi les microalgues océaniques, *Aurantiochytrium* détient le record de DHA oméga-3 (39 % d'oméga-3 DHA dans l'huile extraite de cette microalgue), tandis que 50 % des lipides totaux des microalgues rouges sont constitués d'EPA.

Aujourd'hui, l'oméga-3 DHA commence à être directement prélevé à la source à partir de production d'huile de microalgues.

Les huiles de microalgues sont utilisées depuis quelques années pour les formules de laits pour bébés enrichis en DHA.

En pratique

Au total, il est recommandable :

- d'éviter les poissons prédateurs : requin, espadon, thon, daurade qui contiennent le plus de polluants
- de ne pas consommer de grandes quantités de coquillages
- de panacher des apports en oméga trois d'origine marine et d'origine végétale (l'optimisation de la delta 6 désaturase permet de convertir plus d'acide alpha-linolénique en EPA et DHA : zinc, réduction des saturés, trans et sucres rapides, gestion du stress... ainsi que la réduction des oméga 6 qui sont en compétition avec les oméga 3)

Note : la conversion des oméga 3 végétaux en longues chaînes s'avère très supérieur chez les végétariens que chez les mangeurs de poissons et suérieure chez les femmes que chez les hommes.

Welch AA et al, Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the product-precursor ratio [corrected] of α -linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids : results from the EPIC-Norfolk cohort, *Am J Clin Nutr*, 2010, 92 (5) : 1040-51

- de préférer les compléments d'huile de krill ou de micro-algues
- de choisir les formes au rapport DHA/EPA supérieur quand nécessaire : grossesse, petite enfance, cancers....

Acide gamma-linolénique (GLA)

Effets anti-inflammatoires du GLA

Revue de quelques mécanismes par lesquels le GLA est anti-inflammatoire.

Chilton FH et al, Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders, *Am J Clin Nutr*, ; 87 (2) : 498S-503S

Chang CS et al, Gamma-linolenic acid inhibits inflammatory responses by regulating NF-kappaB and AP-1 activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages, *Inflammation*, 2010 ; 33 (1) : 46-57

Prévention et amélioration de l'eczéma, acide gamma-linolénique, probiotiques

Une méta-analyse montre dans 11 études sur 17 que la prise

* de *probiotiques*, en particulier Lactobacillus rhamnosus, soit chez la mère pendant sa grossesse, soit pendant l'allaitement, soit dans les premières années de la vie, contribue à prévenir l'eczéma dans 5 études sur 6 qu'elle en réduit la sévérité.

* d'une huile riche en *acide gamma-linolénique* (GLA) freine le développement de l'eczéma,

* de même que *l'association probiotiques et acide gamma-linolénique*.

Foolad N et al, Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids, *JAMA Dermatol*, 2013 ; 149 (3) : 350-5

GLA et prévention cardiovasculaire

Des études cliniques chez l'homme mettent en évidence qu'une supplémentation en GLA :

- fait baisser les triglycérides de 48%
- augmente le HDL-cholestérol de 22%
- réduit l'agrégation plaquettaire de 45%
- augmente le temps de saignement de 40%

Les auteurs en concluent que le GLA peut être considéré dans l'éventail des cardio et vasculoprotecteurs.

Guivernau M et al, Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1994 ; 51 (5) : 311-6

GLA, diabète, neuropathie

Une étude chez 22 diabétiques atteints de neuropathie périphérique met en évidence que la supplémentation en GLA (360 mg/j) contre placebo améliore tous les paramètres moteurs et sensitifs et la symptomatologie.

Jamal GA et al, The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial, *Diabet Med*, 1990 ; 7 (4) : 319-23

Polyphénols

Apports et expositions aux polyphénols (métabolome)

On a identifié plusieurs milliers de polyphénols classés en

- **flavonoïdes**
- **acides phénoliques**

- ***lignans***
- ***et stilbènes.***

Les flavonoïdes se subdivisent eux mêmes en :

- **anthocyanes**
- **flavonols**
- **flavanones**
- **flavones**
- **flavanols et dihydroflavonols**
- **isoflavones**
- **chalcones et dihydrochalcones.**

Un peu plus de 500 d'entre eux ont attiré l'attention pour leurs propriétés préventives ou co-curatives.

Une nouvelle banque de données ayant synthétisé 638 publications, 37 000 analyses ont intégré ces informations concernant 502 polyphénols de 452 aliments et boissons :

www.phenol-explorer.eu

Les sources les plus riches sont :

- les épices et herbes
- le cacao
- les baies foncées
- des graines (comme les graines de lin) et noix
- des légumes dont les olives et les cœurs d'artichauts

Pérez-Jiménez J et al, Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols : an application of the Phenol-Explorer database, *Eur J Clin Nutr*, 2010; 64 Suppl 3: S112-20

Pérez-Jiménez J et al, Systematic analysis of the content of 502 polyphenols in 452 foods and beverages: an application of the phenol-explorer database, *J Agric Food Chem*, 2010 ;58 (8): 4959-69

V. Neveu et al, Phenol-Explorer : an online comprehensive database on polyphenol contents in foods, *Database (Oxford)*, 2010; 2010: bap024

Un autre outil, plus fiable, pour mettre en rapport polyphénols et effets sur la santé est de mesurer l'exposition de l'organisme aux polyphénols ou **métabolome des polyphénols.**

Raul Zamora-Ros et al, Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies : current tools and applications and their limits, *Am J Clin Nutr*, 2014; 100(1) : 11–26

Mécanismes d'action des polyphénols

De très nombreuses études indiquent que les polyphénols ont des propriétés :

- antioxydantes
- épargneuses des antioxydants classiques, en particulier du glutathion (aussi central dans les détoxifications et les défenses immunitaires)
- chélatrices du fer et du cuivre, tout en restant antioxydants, contrairement à la plupart des antioxydants classiques qui deviennent pro-oxydants en présence de fer ou de cuivre
- puissamment radioprotecteurs
- anti-inflammatoires sur presque toutes les voies (adhésion leucocytaire, neutralisation des oxydants libérés par les globules blancs, TNF alpha, cytokines, prostaglandines, leucotriènes...)
- anti-allergiques sur la plupart des voies (histamine, prostaglandines, leucotriènes...), font baisser les taux circulants d'IgE
- anti-virales (aussi par inhibition de NF kappa B)
- anti-adhésion de Escherichia Coli sur la paroi vésicale (canneberge)
- protectrices de NO°, le principal vasodilatateur
- inhibitrices de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), deux effets anti-hypertenseurs
- inhibitrices de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire
- réducteurs des taux circulants de LDL cholestérol
- inhibitrices de l'aldose réductase, une activité enzymatique responsable d'un des mécanismes de la cataracte et des neuropathies périphériques
- protectrices des tissus conjonctifs dans lesquels ils se concentrent (tropisme) – ce qui a des effets protecteurs cardiovasculaires, anti-ostéoporotiques, mais aussi ralentisseurs du vieillissement et de l'invasivité des tumeurs
- inhibiteurs des protéases et métalloprotéases, ce qui a des effets protecteurs par exemple des cartilages, mais aussi contre l'invasivité tumorale
- énergétisants, via la conservation de l'AMPc (ces deux propriétés de protection du tissu conjonctif et de veinotonique ont amené à leur emploi traditionnel dans les pathologies veineuses)
- inhibiteurs de la synthèse d'acides gras (suractivée dans les cellules cancéreuses)
- neuroprotecteurs
- inhibiteurs de l'aromatase, enzyme du tissu adipeux capable de produire des oestrogènes à partir des stéroïdes surrénaliens
- modulateurs de l'activité ostéoclastique
- inhibitrices des cytochromes P450
- anti-mutagènes
- inhibiteurs des récepteurs aux aryl hydrocarbures
- anti-carcinogènes
- anti-promoteurs - par exemple modulation de l'oestradiol par les phyto-oestrogènes et lignans et inhibition du récepteur à l'IGF1 par l'apigénine
- anti-prolifératives
- protecteurs de la communication intercellulaire
via les E Cadhérines (ce qui maintient l'inhibition de contact, réduit la dissémination de cellules cancéreuses et la pénétrabilité de tissus cibles par les cellules cancéreuses)
- anti-invasifs, anti-adhésion des cellules cancéreuses à l'endothélium

- pro-apoptotiques, activateurs et stabilisateurs de la p53
- anti-angiogénétiques, suppresseurs de VEGF
- inhibiteurs de la breast cancer resistance protein (BCRP)
- effets redifférenciants, via la suppression de Id1 (« inhibitor of differentiation »)
- resensibilisateurs à la chimiothérapie (ex grenade et cancer prostate)
- modulateurs de l'activité télomérase
- hormétiques (de stimulation des systèmes de défense et de réparation comme ceux de l'ADN, des « Heat Shock Proteins » (HSP), des sirtuines.... en cas de stress) – quand ils passent d'une espèce à l'autre, comme c'est le cas lorsque nous consommons les plantes qui les ont secrété, on parle de « xeno-hormésis »
- stimulateurs directs des systèmes de réparation de l'ADN (quercétine, lutéoline, acide rosmarinique....)

Polyphénols anti-mutagènes

Une très intéressante étude qui montre que des amines hétérocycliques PhiP et IQ trouvés dans les poulets, poissons et bacon grillés, induisent des cassures de l'ADN visualisées par le *Comet Assay* dans les globules blancs de personnes saines et de personnes atteintes de cancer du colon. Ces dommages sont fortement réduits par la prise de deux polyphénols, la *quercétine* et la *rutine*.

Mais ces cassures, bien qu'elles se trouvent dans les globules blancs sont toujours plus élevées chez les cancéreux que chez les personnes saines, montrant que les cancers sont bien des pathologies systémiques liées à un vieillissement accéléré qui touche l'ensemble des cellules.

Kurzawa-Zegota M et al, The protective effect of the flavonoids on food-mutagen-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes from colon cancer patients, *Food Chem Toxicol*, 2012 ; 50 (2) : 124-9

Cet effet est retrouvé chez des patients souffrant de colopathie.

La quercétine et l'*épicatechine* inhibent puissamment les effets mutagènes de ces dérivés de la cuisson agressive des protéines animales ou de l'eau oxygénée (secrétée par les globules blancs lors des inflammations ou des infections).

Najafzadeh M et al, Flavonoids inhibit the genotoxicity of hydrogen peroxide (H₂O₂) and of the food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) in lymphocytes from patients with inflammatory bowel disease (IBD), *Mutagenesis*, 2009 ; 24 (5) : 405-11

Dans une autre étude l'*apigénine* est captée par les cellules prostatiques, qu'elles soient normales ou cancéreuses, se fixe sur l'ADN et le protège des lésions produites par H₂O₂ en supprimant la formation de 8OHdG.

Sharma H et al, Plant flavone apigenin binds to nucleic acid bases and reduces oxidative DNA damage in prostate epithelial cells, *PLoS One*, 2014; 9 (3): e91588

Polyphénols et angiogénèse

L'apigénine présente de puissantes capacités anti-angiogénétiques.

Osada M et al, Apigenin suppresses the expression of VEGF, an important factor for angiogenesis, in endothelial cells via degradation of HIF-1alpha protein, *FEBS Lett*, 2004 ; 575 (1-3) : 59-63

On trouve de l'apigénine dans : pamplemousses, oignons, persil, huiles d'olive vierges, oranges, thé, vin, bière et camomille.

Polyphénols anti-prolifératifs et anti-invasifs

Czyk J et al, Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells in vitro, *International Journal of Cancer*, 2005; 114: 12–18

Etudes épidémiologiques

Polyphénols et risques cardiovasculaires

Dans une cohorte suivie pendant 7 ans on dénombre 1589 décès pour cause cardiovasculaire chez les hommes in men and 1182 chez les femmes.

Les hommes et femmes qui ont un apport dans le quintile supérieur de flavonoïdes total présentent une réduction de 18% de la mortalité pour cause cardiovasculaire.

5 classes de flavonoïdes : anthocyanes, proanthocyanes, flavones, flavonols et flavanols sont significativement associés à une réduction de mortalité individuellement.

Chez les hommes, les apports en flavonoïdes totaux sont plus fortement associés à une réduction de la mortalité par AVC (37%) que par infarctus (10%).

McCullough ML et al, Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults, *Am J Clin Nutr*, 2012; 95 (2) : 454-64

Chez 34 489 femmes ménopausées de la Iowa *Women's Health Study*, il apparaît que des apports plus élevés en *anthocyanes* sont associés à une réduction de la fréquence :

- des pathologies cardiovasculaires de 12%
- des coronaropathies de 9%
- et de la mortalité globale de 10%

en *flavanones* de 22% des pathologies cardiovasculaires

en *flavones* de 12% de la mortalité de toutes causes.

Les principaux aliments riches en flavonoïdes impliqués :

- céréales complètes
- pommes et poires
- pamplemousse
- fraises
- chocolat
- vin rouge.

Mink PJ et al, Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality : a prospective study in postmenopausal women, *Am J Clin Nutr*, 2007; 85 (3) : 895-909

Dans l'étude *PREDIMED*, après un suivi de 4,3 ans, on observe dans le quintile consommant le plus de polyphénols totaux une réduction de tous les événements cardiovasculaires de 46%.

Les associations les plus puissantes sont avec

- les *flavonols* : 60% de réduction
- les *lignans* : 49%
- les *acides hydroxybenzoïques* : 53%

Tresserra-Rimbau A et al, Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014; 24 (6) : 639-47

Environ la moitié des pouvoirs antioxydants du vin rouge sont attribuables aux *anthocyanes*.

Une méta-analyse sur 13 études, comprenant un total de 209 418 personnes, met en évidence qu'une consommation de vin jusqu'à 150 ml/j est associée à un risque de maladie cardiovasculaire réduit de 32%.

Di Castelnuovo A et al, Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk, *Circulation*, 2002 ; 105 (24) : 2836-44

Polyphénols et risques de cancers

Apports en polyphénols et risques de cancers liés au tabac

Dans une méta-analyse de 35 études couvrant plus d'un million de personnes, il apparaît que des apports élevés en polyphénols réduisent les risques de cancers du poumon et aérodigestifs supérieurs entre 16 et 33%.

Cet effet est retrouvé indépendamment pour les différentes catégories de flavonoïdes : flavones, flavanones et flavonols, et deux flavonols particuliers, la *quercétine* et le *kaempférol*.

Woo HD et al, Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: a meta-

analysis, *PLoS One*, 2013 ; 8 (9) : e75604

Apports en polyphénols et cancer de l'estomac

Dans une cohorte coréenne, des apports élevés en polyphénols totaux et toutes leurs catégories, sauf les anthocyanes et les isoflavones, sont associés à une réduction moyenne de 67% du risque de cancer de l'estomac chez les femmes.

Hae Dong Woo et al, Dietary Flavonoids and Gastric Cancer Risk in a Korean Population, *Nutrients*, 2014; 6 (11) : 4961–4973

Apports en quercétine et cancers

Cette revue indique que la quercétine

trouvée dans

- le thé
 - les oignons
 - les pommes
 - les baies
 - les crucifères
 - les haricots
 - les patates douces
 - de nombreuses herbes (romarin, origan, sauge....)
-
- est puissamment antioxydante et anti-inflammatoire
 - qu'elle réduit le caractère carcinogène d'un régime riche en graisses sur le colon
 - qu'elle inhibe l'action de carcinogènes chimiques sur le colon
 - qu'un apport élevé est associé à une réduction significative des risques de cancers et du colon et du poumon
 - qu'elle a un effet synergique avec les chimiothérapies et a été montrée capable de lever des chimiorésistances

Zora Djuric et al, Association of Dietary Quercetin with Reduced Risk of Proximal Colon Cancer, *Nutr Cancer*, 2012; 64(3): 351–360.

Polyphénols et risques d'Alzheimer

Dans cette revue, trois interventions nutritionnelles améliorent la neuroplasticité et réduisent les risques neurodégénératifs :

- la restriction calorique ou le jeûne intermittent
- des apports élevés en polyphénols
- un rapport oméga 3/oméga 6 optimisé.

Murphy T et al, Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap, *Neural Plast*, 2014; 2014 : 563160

Autres associations entre réduction des risques de maladie d'Alzheimer et nutrition :

- adhérence au modèle méditerranéen
- adhérence au modèle japonais
- apports élevés en végétaux
- en polyphénols
- meilleurs apports en vitamines B
- consommation modérée de vin rouge.

Hu N et al, Nutrition and the risk of Alzheimer's disease, *Biomed Res Int*, 2013; 2013 : 524820

La *quercétine* est neuroprotectrice par plusieurs mécanismes.

Ho L et al, Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease, *FASEB J*, 2013 ; 27 (2) : 769-81

Plusieurs études de haute qualité ont démontré que plusieurs polyphénols, en particulier de *vin rouge*, dont le *resvératrol*, et de *cacao* ont de nets effets préventifs sur la maladie d'Alzheimer.

Pasinetti GM et al, Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment, *Biochim Biophys Acta*, 2014 Oct 12

Les polyphénols ont des effets préventifs et co-thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer par de nombreux mécanismes, ceux concernant les plaques bêta-amyloïdes et ceux ne les concernant pas.

Pasinetti GM et al, Novel role of red wine-derived polyphenols in the prevention of Alzheimer's disease dementia and brain pathology : experimental approaches and clinical implications, *Planta Med*, 2012 ;78 (15) : 1614-9

Polyphénols et mortalité

Dans l'étude *PREDIMED* sur 7447 participants suivis en moyenne 4,8 années, des apports élevés en polyphénols, et plus particulièrement stilbènes (comme le resvératrol) et lignans, sont associés à une réduction significative, de 37% de la mortalité de toutes causes, de 52% pour les stilbènes, de 40% pour les lignans.

Tresserra-Rimbau A et al, Polyphenol intake and mortality risk : a re-analysis of the PREDIMED trial, *BMC Med*, 2014 May 13;12:77

Etudes randomisées

Polyphénols, surpoids, facteurs métaboliques

Dans une étude en double aveugle chez des obèses la prise quotidienne de 900 mg de polyphénols extraits des végétaux les plus communément consommés dans le modèle méditerranéen entraîne une perte de poids significative et une amélioration globale des paramètres métaboliques en 12 semaines.

Cases J et al, Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial, *Int J Food Sci Nutr*, 2014 Oct 31:1-6

Polyphénols, diabète et risques cardiovasculaires

Dans la méta-analyse de 42 essais cliniques randomisés chez 1297 patients, la prise de polyphénols de cacao contre placebo améliorent de manière significative :

- la tolérance au glucose (HOMA test)
- la vasodilatation
- la tension artérielle diastolique
- la tension artérielle moyenne
- le profil lipidique (baisse LDL cholestérol, hausse HDL).
quelle que soit la dose consommée.

Avec 50 mg ou plus d'épicatéchine par jour, les effets sont plus marqués sur la tension artérielle et diastolique et systolique.

Hooper L et al, Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health : a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Am J Clin Nutr*, 2012; 95 (3) : 740-51

Une autre méta-analyse confirme ces résultats, en précisant que la vasodilatation est la plus marquée à partir de 500 mg par jour de cacao riches en polyphénols.

Shrime MG et al, Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies, *J Nutr*, 2011; 141 (11) : 1982-8

La prise quotidienne de 50g de poudre de fraise (riche en acide ellagique) contre placebo chez 36 diabétiques de type 2 pendant 6 semaines entraîne dans le groupe intervention une baisse de la tension artérielle diastolique (significative) et du cholestérol total (mais pour ce dernier la différence n'est pas significative entre les deux groupes).

Amani R et al, Flavonoid-rich beverage effects on lipid profile and blood pressure in diabetic patients, *World J Diabetes*, 2014; 5 (6) : 962-8

Huile d'olive

Général

Revue des mécanismes et des études associant la consommation d'huile d'olive vierge et des effets préventifs.

On a identifié 36 polyphénols dans les huiles d'olive vierge, dont les plus importants sur le plan des effets apparaissent être :

- *l'hydroxy-tyrosol*
- *le tyrosol*
- *l'oleopeurin aglycone*
- *la lutéoline*
- *l'oléocanthal.*

Une notion essentielle : contrairement à la majorité des polyphénols dont la biodisponibilité est problématique, ces polyphénols de petite taille sont très bien absorbés – de 40 à 95% selon les études et passent la barrière hémato-céphalique.

De très nombreuses études montrent des améliorations significatives du statut antioxydant et inflammatoire par l'huile d'olive vierge :

- baisse des isoprostanes urinaires
- élévation du glutathion circulant
- amélioration du rapport GSH/GSSG
- baisse des taux circulants de CRP et d'IL6, considérés comme facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients coronariens
- effet coxib.

De nombreuses études constatent des effets cardio et vasculoprotecteurs :

- une *inhibition de l'oxydation des LDL*
- une *puissante inhibition de l'agrégation plaquettaire*
- une *baisse des facteurs pro-coagulants*
plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) et factor VII (FVII)

4 études montrent une élévation du HDL cholestérol avec une consommation accrue de polyphénols d'huile d'olive entre 5,1 et 6,7% chez des sujets sains.

Mais 3 études chez des patients dyslipidémiques et/ou porteurs d'athérome n'ont pas constaté ces effets chez eux.

D'autres mécanismes sont anti-carcinogènes :

- effets *anti-oncogènes*
- *anti-prolifératifs*
- *anti-invasifs*
- *pro-apoptotiques.*

Des effets *anti-microbiens*, en particulier sur Helicobacter pylorii ont été documentés.

Enfin l'*oléocanthal*, un autre polyphénol d'olive, apparaît particulièrement important dans la neuroprotection puisque'il inhibe à la fois la formation de plaques amyloïdes et le processus de tauopathie, centraux dans la maladie d'Alzheimer.

Sara Cicerale et al, Biological Activities of Phenolic Compounds Present in Virgin Olive Oil, *Int J Mol Sci*, 2010; 11 (2) : 458–479

Dans une étude en double aveugle chez des femmes ménopausées à Florence, la prise pendant 8 semaines de 592 mg de polyphénols d'huile d'olive/j mène à une réduction de 30% des dégâts sur l'ADN des globules blancs mesurés par le Comet Assay.

Salvini S et al, Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women, *Br J Nutr*, 2006 ; 95 (4) : 742-51

Huile d'olive et arythmies

Dans cette étude d'intervention sur 6705 participants suivis 4,7 ans et partagés en trois groupes : régime pauvre en graisses, régime méditerranéen enrichi d'oléagineux et régime méditerranéen enrichi en huile d'olive extravierge, la plus riche en secoiridoïdes, des polyphénols dont le principal est l'*hydroxytyrosol*, le groupe huile d'olive voit une réduction de la fréquence de fibrillation auriculaire de 38%. La réduction dans le groupe oléagineux n'est pas significative.

Martínez-González MÁ et al, Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial, *Circulation*, 2014;130 (1) : 18-26

Huile d'olive et pathologies cardiovasculaires

Dans la cohorte PREDIMED de 7 216 hommes et femmes à risque cardiovasculaire élevé, âgés de 55 à 80 ans, on randomise trois groupes d'intervention suivis pendant 4,8 ans :

- l'un qui adopte le modèle méditerranéen enrichi d'oléagineux
- l'un qui adopte le modèle méditerranéen enrichi d'huile d'olive extravierge
- l'un qui a pour seul conseil de réduire les graisses.

On observe 277 événements cardiovasculaires et 323 décès.

Une consommation élevée d'huile d'olive est associée à une réduction de

- 35% des évènements cardiovasculaires
- 48% de la mortalité cardiovasculaire.

La consommation d'huile d'olive extra-vierge à 39% d'évènements cardiovasculaires en moins.

Pour chaque 10 g/d d'augmentation de consommation d'huile d'olive extra-vierge on compte

- 10% d'évènements cardiovasculaires en moins
- 7% de décès en moins.

Marta Guasch-Ferré et al, Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study, *BMC Med*, 2014; 12: 78

Huile d'olive et cancers

Une méta-analyse de 19 études comprenant 13 800 patients et 23 340 témoins, met en évidence que la consommation la plus élevée d'huile d'olive est associée à une réduction de

- 59% de l'incidence de tous cancers
- 45% de la fréquence de cancer du sein
- 64% le risque de cancers digestifs.

Theodora Psaltopoulou et al, Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13800 patients and 23340 controls in 19 observational studies, *Lipids Health Dis*, 2011 ; 10: 127

Modèle méditerranéen, exercice et Alzheimer

Dans deux cohortes de 1880 seniors new yorkais, ceux qui adhèrent au modèle méditerranéen, incluant la consommation d'huile d'olive et pratiquent régulièrement des activités physiques bénéficient d'une réduction du risque de maladie d'Alzheimer de 35%.

Nikolaos Scarmeas et al, Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease, *JAMA*, 2009; 302 (6) : 627–637.

Huile d'olive et Alzheimer

6947 sujets sont classés selon leur consommation d'huile d'olive :

- 22% n'en consomment pas
- 39.9% en consomment modérément, soit pour assaisonner, soit pour cuire
- 37.4% en consomment systématiquement et pour assaisonner et pour cuire.

Les deux groupes modérés et intenses réalisent de meilleurs scores aux tests cognitifs :

- mémoire visuelle de 17% (significatif)
- agilité verbale 15% (non significatif).

Claudine Berr et al, Olive Oil and Cognition : Results from the Three-City Study, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009; 28 (4) : 357–364.

Thé vert

Les *catéchines* dominent dans le spectre de polyphénols présents dans le thé vert.

Le principe actif le plus puissant est l'ECGC, *épigallocatechine gallate*.

Dans la comparaison entre 283 boissons

- le thé vert matcha a un pouvoir antioxydant de 100 comparé à 1 pour le lait ou le Coca Cola
- l'infusion d'hibiscus 132

Frank T et al, Consumption of hibiscus sabdariffa aqueous extract and its impact on systemic antioxidant potential in healthy subjects J Sci Food Agric. 2012 ;92 (10) : 2207-18

Par ailleurs le thé blanc qui est un thé vert de jeunes feuilles a un pouvoir antioxydant un peu moins puissant (4,02) que le thé vert (5,73). L'addition de jus de citron augmente légèrement les capacités antioxydantes du thé vert (6,39) mais elle multiplie celle du thé blanc (15,2).

Il reste donc une bonne idée de systématiquement ajouter du jus de citron dans son thé.

A l'inverse ajouter du lait ou du lait végétal comme le lait de soja, inhibe la biodisponibilité des polyphénols de thé.

Néanmoins, les thés, un peu moins les infusions d'hibiscus contiennent de l'aluminium ; et l'hibiscus nettement plus que le thé du manganèse. Mais leur absorption apparaît faible dans les études, même lorsque l'on ajoute du jus de citron pour l'aluminium.

Thé vert et noir et risques cardiovasculaires

Une méta-analyse de 11 études trouvent que la consommation de thé vert et de thé noir réduit significativement

- le cholestérol total
- le cholestérol LDL
- la tension artérielle, systolique et diastolique (entre 1,27 et 3,42 mm de Hg), les effets du thé vert étant plus puissants.

Hartley L et al, Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular

disease, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 ; 6 : CD009934

Thé et AVC

Une méta-analyse de 9 études observant 4378 AVC chez 194 965 personnes met en évidence que la consommation de 3 et plus tasses de thé vert ou noir par jour est associé à une réduction de 21% du risque d'AVC.

Arab L et al, Green and black tea consumption and risk of stroke : a meta-analysis, *Stroke*, 2009; 40 (5) : 1786-92

Catéchines de vert et cancers

De très nombreux mécanismes par lesquels les catéchines de thé vert ont des effets anti-carcinogènes ont été identifiés :

- antioxydants
- anti-inflammatoires
- chélateurs du fer et du cuivre
- inhibiteurs des cytochromes P450
- inducteurs des glutathions transférases
- anti-oncogènes
- pro-immunitaires
- pro-apoptotiques
- anti-angiogéniques
- modulateurs des oestrogènes
- modulateurs de la télomérase

De nombreuses études cliniques ont mis en évidence des effets anti-tumoraux de l'EGCG sur les cancers

- de l'estomac
- du foie
- du colon
- du sein
- de la prostate
- de poumon
- et les leucémies

Singh BN et al, Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) : mechanisms, perspectives and clinical applications, *Biochem Pharmacol*, 2011 ; 82 (12) : 1807-21

Description de l'ensemble des études menées sur prévention des cancers par la consommation de thé vert, oolong ou noir et ceci sur l'ensemble des sites.

Globalement seulement le thé vert a démontré des effets préventifs.

Certains cancers comme le cancer de la vessie et les gliomes n'apparaissent pas concernés par la consommation de thé.

Jian-Min Yuan et al, Tea and Cancer Prevention: Epidemiological Studies, *Pharmacol Res*, 2011; 64 (2) : 123–135.

PhiP, une amine hétérocyclique trouvée dans les aliments trop cuits comme bacon, poisson, poulets frits... est capable transformer des cellules du sein saines en pré-malignes et malignes.

Ces actions sont puissamment inhibées par les catéchines de thé vert.

Choudhary S et al, Intervention of human breast cell carcinogenesis chronically induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, *Carcinogenesis*, 2012 ; 33 (4) : 876-85

La même inhibition est observée avec d'autres carcinogènes comme le benzopyrène.

Rathore K et al, Green tea catechin extract in intervention of chronic breast cell carcinogenesis induced by environmental carcinogens, *Mol Carcinog*, 2012; 51 (3) : 280-9

Trois méta-analyses mettent en évidence que la consommation régulière de thé vert est associée à une réduction du risque de cancer du sein

Zhou P et al, Green tea consumption and breast cancer risk : three recent meta-analyses, *Breast Cancer Res Treat*, 2011; 127 (2): 581-3

Une méta-analyse sur 17 études montre une réduction moyenne de 18% du risque de cancer de la vessie chez les consommateurs de thé vert.

Wang X et al, A meta-analysis of tea consumption and the risk of bladder cancer, *Urol Int*, 2013 ; 90 (1) :10-6

Thé vert et déclin cognitif

Dans les *Singapore Longitudinal Ageing Studies*, les consommateurs d'une nombre de tasses de thé voient une fréquence de déclin cognitif diminuée par rapport aux non consommateurs dans une relation dose réponse à une consommation

- faible, de 44%
- modérée, de 55%
- élevée, de 63%.

Ng TP et al, Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults, *Am J Clin Nutr*, 2008 ; 88 (1) : 224-31

Ces conclusions sont confirmées par de nombreuses autres études :

Kuriyama S et al, Green tea consumption and cognitive function :

a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1, *Am J Clin Nutr*, 2006 ; 83 (2) : 355-61

Thé et stress

Dans une cohorte de 42 093 japonais âgés de 40 ans ou plus, la consommation quotidienne de 5 tasses de thé vert ou plus est corrélée à une réduction de 20% des scores de stress en comparaison avec ceux qui en consomment une seule ou moins par jour.

Hozawa A et al, Green tea consumption is associated with lower psychological distress in a general population : the Ohsaki Cohort 2006 Study, *Am J Clin Nutr*, 2009 ; 90(5): 1390-6

Thé et dépression

Dans une population de 1058 seniors japonais vivant en institution et âgés de 70 ans ou plus la prévalence de la dépression légère est de 34,1% et sévère de 20.2%.

Ceux qui consomment 2 à 3 tasses de thé vert par jour connaissent une réduction de 4% de l'incidence de dépression, ceux qui en consomment 4 ou plus de 44%.

Niu K et al, Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly, *Am J Clin Nutr*, 2009; 90 (6) : 1615-22

Grenade

La grenade contient de nombreux polyphénols, dont certains spécifiques comme la *punicalagine*, un polymère d'acide ellagique, dont la bioactivation par la flore du colon, donne des catabolites qui ont été identifiés dans le tissu prostatique comme les principes actifs principaux des effets anti-carcinogènes, les urolithines.

Grenade et risques cardiovasculaires

Mécanismes

Revue des effets cardio et vasculoprotecteurs des polyphénols de grenade. Ils réduisent

- l'accumulation du cholestérol et des lipoprotéines oxydées dans les macrophages
- la formation de cellules spumeuses

L'administration de jus de grenade chez les souris réduit puissamment les processus d'athéromatose.

Chez les humains, elle augmente la paraoxonase, une enzyme protectrice des HDL et elle diminue la transformation des LDL en lipoprotéines athérogènes.

Aviram M et al., Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress,

atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000 ; 71: 1062– 1076

Aviram M et al, Pomegranate Protection against Cardiovascular Diseases, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012; 2012 : 382763

Polyphénols de grenade, hypertension et diabète

Dans une étude en double aveugle chez des sujets à risque cardiovasculaire, la consommation quotidienne de 500 ml de jus de grenade contre placebo pendant 4 semaines a entraîné des baisses significatives :

- du rapport cortisol/cortisone et dans la salive et dans les urines
- de l'insulinémie à jeun
- des tensions artérielles diastoliques et systoliques.

Les auteurs demandent que l'on prenne en considération l'utilisation des polyphénols de grenade dans le contrôle du diabète et du syndrome métabolique.

Tsang C et al, Intake of polyphenol-rich pomegranate pure juice influences urinary glucocorticoids, blood pressure and homeostasis model assessment of insulin resistance in human volunteers, *J Nutr Sci*, 2012 ; 1: e9

Polyphénols de grenade et athérome

Chez des patients ayant des coronaires athéromateuses sans sténose, le sous-groupe qui consomme quotidiennement du jus de grenade pendant 18 mois et qui a les facteurs de risques cardiovasculaires les plus mauvais, voit par rapport au groupe placebo un ralentissement de l'épaississement des carotides.

Davidson MH et al, Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease, *Am J Cardiol*, 2009 ; 104 (7): 936-42

La consommation de jus de grenade quotidienne pendant un an chez des patients atteints d'athérome des carotides entraîne une régression moyenne de 30% de l'épaisseur des parois artérielles alors que dans le groupe témoin elle augmente de 9%.

Par ailleurs l'activité paraoxonase 1 (PON 1) est augmentée de 83%, l'oxydation basale des LDL est réduite de 90% et la vulnérabilité à l'oxydation par le fer de 59%.

Aviram M, Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation, *Clinical Nutrition*, 2004; 23 : 423–433

Polyphénols de grenade et coronaropathie

Une étude conduite par l'université de Californie et publiée dans le *Journal of Cardiology*, montre chez 45 sujets atteints d'une affection coronaire à évolution chronique qui ont quotidiennement consommé pendant 3 mois 50 ml de concentré de jus de grenade

- que *l'irrigation sanguine du myocarde s'améliore de 17 % à l'effort*,
- et que le nombre des crises d'angine de poitrine a diminué de moitié.

Le groupe témoin qui n'a pas consommé de polyphénols de grenade présente une irrigation sanguine diminuée de 18 % et aucune amélioration des crises d'angines de poitrine.

Sumner MD et al, Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease, *Am J Cardiol*, 2005; 96, 6 : 810–814

Grenade et fonction érectile

Dans une étude randomisée chez 53 hommes souffrant de dysfonction érectile faible ou modérée, la prise de jus de grenade contre placebo, puis wash-out et crossover, met en évidence une amélioration significative évaluée à l'aide de *l'International Index of Erectile Function (IIEF)* chez 42 patients sur 53.

Forest C. P et al, Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction : a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study, *Int J Impot. Res*, 2007, 19 (6) : 564-7

Selon Luis Ignarro, qui a reçu le Prix Nobel pour ses travaux sur le NO°, les polyphénols apparaissent comme un des meilleurs stabilisateurs de l'oxyde nitrique vasodilatateur.

Grenade, diabète, inflammation

Dans une étude randomisée en double aveugle chez 50 diabétiques de type 2, la consommation de 250 ml par jour de jus de grenade pendant 12 semaines entraîne par rapport au groupe placebo :

- une *baisse* de la CRP de 32%
- de l'IL6 de 30%.

Sohrab G et al, Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes : a randomized, placebo-controlled trial, *J Res Med Sci*, 2014 Mar ; 19 (3) : 215-20

Grenade, insuffisance rénale et risques cardiovasculaires

La consommation 3 fois par semaine de jus de grenade pendant un an chez des patients hémodialysés réduit, contre placebo :

- l'hypertension
- la dyslipidémie : baisse de triglycérides et montée du HDL cholestérol.

L'effet est d'autant plus marqué que la tension artérielle est élevée, les triglycérides augmentés et le HDL bas.

Shema-Didi L et al, Does Pomegranate intake attenuate cardiovascular risk factors in hemodialysis patients ? *Nutr J*, 2014 Mar 4 ; 13:18

On avait déjà observé dans la même cohorte :

- une baisse des marqueurs inflammatoires
- des protéines oxydées
- des LDL oxydées
- de l'activation leucocytaire
- une réduction des hospitalisations pour infection
- une régression des processus athéromateux chez 25% d'entre eux et une progression de ces processus seulement chez 5% d'entre eux, alors que dans le groupe placebo, 50% des patients présentent une progression

Shema-Didi L et al, One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients : a randomized placebo-controlled trial, *Free Radic Biol Med*. 2012 ; 53 (2) : 297-304

Grenade et pathologies inflammatoires

Dans un modèle animal, les polyphénols de grenade freinent le processus inflammatoire et retardent de façon importante la dégradation des articulations.

Shukla M et al, Consumption of hydro- lyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis, *Nutrition*, 2008, 24(7-8):733-43

Grenade et cancers

Mécanismes

Les mécanismes identifiés par lesquels les polyphénols de grenade présentent des effets anti-cancers touchent, selon six expérimentations conduites par une équipe de chercheurs du Wisconsin

- les processus de cancérisation ou initiation
- de prolifération
- d'invasion
- de métastase

- et d'angiogénèse dans les cultures cellulaires in vitro et in vivo.

Ils modulent l'expression de gènes clés des cellules cancéreuses principalement par des voies de signalisation inhibitrices dont

- l'inhibition de la phosphorylation de la AKT-kinase (métastases)
- *l'inhibition des marqueurs de la prolifération cellulaires* (Ki-67 et PCNA)
- *l'inhibition de l'activation de mTOR* (mammalian target of rapamycin)
- *l'inhibition des facteurs angiogénétiques comme VEGF*

et stimulent l'apoptose par l'activation accrue des caspases et *l'activation des gènes suppresseurs de tumeurs p21 et p53.*

- *l'inhibition de la cascade inflammatoire*
- *l'inhibition de la liaison à l'ADN du facteur NF-kappaB* déclencheur de l'expression de plusieurs centaines de gènes impliqués dans l'inflammation et la cancérogénèse

L'action chimiopréventive des principes actifs présents dans les végétaux relève autant de la modulation complexe des voies génétiques de signalisation cellulaire que de leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires (Milner, 2004 et 2006).

Plusieurs polyphénols de la grenade ont des effets anti-carcinogènes, pas seulement la punicalagine, mais aussi l'acide ellagique directement, la lutéoline et l'acide punique.

Tous ces composés ont montré des activités

- anti-prolifératives
- anti-angiogènes
- anti-métastatiques.

Wang L et al, Pomegranate and its components as alternative treatment for prostate cancer, *Int J Mol Sci*, 2014 ; 15 (9): 14949-66

D'autres études ont montré une modulation des récepteurs aux hormones et une capacité de resensibiliser des cellules tumorales dans des cancers chimio et radio-résistants.

Revue des études expérimentales et chez l'homme.

Dans les études expérimentales les polyphénols de grenade démontrent des effets anti-prolifératifs sur les cellules cancéreuses

- du sein
- de la prostate

- du colon
- et du poumon

Grenade et cancer de la prostate

Chez l'homme un essai clinique de phase II met en évidence sur 48 sujets atteints de tumeur prostatique, que le jus de grenade prolonge le temps de doublement du taux du PSA (antigène prostatique spécifique), de 39 mois.

Le PSA est le marqueur de référence du cancer de la prostate. Il renseigne sur l'évolution de la maladie.

Dans l'étude, le sérum des patients qui prennent le jus de grenade retarde la croissance des cellules tumorales de la prostate de 12 % et augmente leur apoptose (mort cellulaire programmée) de 17 %

on constate une élévation du NO sérique de 23 %.

Pantuck AJ et al, Phase II Study of Pomegranate Juice for Men with Rising Prostate-Specific Antigen following Surgery or Radiation for Prostate Cancer, *Clin Cancer Res.* 2006; 12, 13 : 4018–4026

Adhami VM et al, Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence, *Nutr Cancer*, 2009; 61 (6) : 811-5

Lansky E. P et al, Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer, *J Ethnopharmacol*, 2007 ; 109, 2 ; 177–206

Malik A et al, Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005; 102 : 14813–14818

Des études pointent de l'intérêt potentiel de la grenade aussi pour le cancer du sein.

Kim ND et al, Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (Punica granatum) for human breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2002 ; 71 : 203–217

Polyphénols de grenade et neuroprotection

L'effet particulièrement protecteur des polyphénols de fruits et de légumes a pu être démontré dans une étude clinique couvrant une période importante - de 1992 à 2001 - regroupant un échantillon de 1838 participants.

Le groupe qui buvait au moins trois fois par semaine des jus de fruits et de légumes riches en polyphénols, présentait un risque inférieur de 75% de déclarer une pathologie dégénérative type Alzheimer, en regard du groupe qui en consommait moins d'une fois par semaine.

La consommation de vitamines E, C et de bêta-carotène ainsi que de thé n'a pas démontré d'influence significative.

Hartman RE et al, Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease, *Neurobiol Di*, 2006; 24, 3 : 506–515

Chocolat noir

« Quiconque a bu une tasse de chocolat résiste à une journée de voyage » Goethe

Mécanismes

Les polyphénols de cacao ont montré des capacités

- d'optimisation de la fonction endothéliale et de vasorelaxation via et la stimulation de la production et la stabilisation de NO°
- anti-agrégants plaquettaires
- réductrices de l'oxydation des LDL
- d'amélioration de la résistance à l'insuline.

Paillard F et al, Effects of chocolate consumption on physiology and cardiovascular diseases, *Presse Med*, 2014 ; 43 (7-8) : 848-51

Une équipe de l'Université Cornell estime que le cacao a des capacités antioxydantes environ doubles de celles du vin rouge et triples du thé vert.

Une revue des études met en avant que les consommateurs de régulier de chocolat présentent

- * une meilleure satiété
- * moins de surpoids
- * une tension artérielle plus basse
- * une meilleure humeur (avec une meilleure fonction sérotoninergique)
- * améliore le profil lipidique
- * une diminution des risques cardiovasculaires
- * une réduction des risques de certains cancers
- * une diminution des risques neurodégénéraifs
- * une espérance de vie augmentée avec une consommation de trois fois par mois (*Harvard School of Public Health*) par rapport aux non consommateurs ou aux consommateurs compulsifs
- * la théobromine dans le cacao a un effet calmant sur la toux réflexe
- * réduit la symptomatologie du climactère à la ménopause
- * a des effets positifs sur le syndrome prémenstruel

Chocolat et surpoids

Dans un modèle animal, l'administration de chocolat en même temps qu'un régime riche en graisses a

- amélioré la combustion oxydative des graisses
- réduit la stéatose hépatique
- renforcé les défenses antioxydantes
- régularisé la prise de poids par calorie consommée.
-

Fidaleo M et al, Cocoa protective effects against abnormal fat storage and oxidative stress induced by a high-fat diet involve PPAR α signalling activation, *Food Funct*, 2014;5(11): 2931-9

Dans une étude réalisée chez 1458 adolescents de 12,5 à 17,5 ans de la cohorte HELENA-CSS (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence Cross-Sectional Study), les plus gros consommateurs de chocolat sont ceux qui ont les meilleurs

- IMC
- pourcentage de masse grasse
- pli cutané
- et tour de taille,

et ceci pour des degrés d'activité physique comparables.

Cuenca-García M et al, Association between chocolate consumption and fatness in European adolescents, *Nutrition*, 2014 ; 30 (2) : 236-9

Polyphénols de cacao et risques cardiovasculaires

Une méta-analyse sur 20 études comparant en moyenne 545 mg de flavanols de cacao avec placebo, amène en moyenne

- une baisse de la tension systolique de 2,77 mm de Hg
- une baisse de la tension diastolique de 2,20 mm de Hg

Ried K et al, Effect of cocoa on blood pressure, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Aug 15; 8 : CD008893

Dans une étude randomisée chez des femmes ayant soit un IMC inférieur à 25, soit supérieur, la prise quotidienne de 20 g de chocolat riche en polyphénols (500 mg) contre 20 g de chocolat pauvres en polyphénols, entraîne, après 4 semaines, puis 2 semaines de « wash out » et interversion des groupes (« cross over ») une baisse significative des tensions artérielles diastolique et systolique.

Les chercheurs notent qu'après 4 semaine de chocolat pauvre en polyphénols de femmes ayant des IMC supérieurs à 25 présentent une aggravation de leur sensibilité à l'insuline, insulïnémie à jeun et HOMA test.

Almoosawi S et al, Differential effect of polyphenol-rich dark chocolate on biomarkers of glucose metabolism and cardiovascular risk factors in healthy, overweight and obese subjects: a randomized clinical trial, *Food Funct*, 2012 ; 3 (10) : 1035-43

Une méta-analyse sur 42 études randomisées, met en évidence que les polyphénols de cacao ont les effets cardio et vasculo-protecteurs suivants :

- sur l'insulinémie à jeun et la résistance à l'insuline, en moyenne amélioration de 37%
- sur la tension artérielle diastolique avec une baisse moyenne de 1,6 mm de Hg
- sur la vasodilatation.

Hooper L et al, Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Am J Clin Nutr*, 2012 ;95 (3) : 740-51

Dans une étude d'intervention chez des hommes sains, une seule prise de 50 g de chocolat noir a bloqué les effets pro-thrombotiques d'un stress aigu.

von Känel R et al, Effects of dark chocolate consumption on the prothrombotic response to acute psychosocial stress in healthy men, *Thromb Haemost*, 2014;112 (6)

Polyphénols de cacao et cerveau

Chez les écoliers de la ville de Mexico, très touchée par la pollution aérienne, on détecte

- chez 40% d'entre eux une hyperphosphorylation de la protéine tau
- et chez 51% d'entre eux des plaques amyloïdes diffuses, alors que la fréquence de ces anomalies est de 0% chez les enfants des zones non polluées !

Ces perturbations sont associées à des dysfonctionnements cognitifs subtils.

La prise de 30 g de chocolat noir contenant 680 mg de flavanols chaque jour pendant 10 j s'accompagne

- d'une baisse des taux d'endothéline (facteur de dysfonction endothéliale) en réponse à la pollution par les particules fines
- d'une amélioration des tests de mémorisation.

Les auteurs estiment qu'il faut mettre en place une supplémentation « nutraceutique » qui permette aux enfants soumis à de telles pollutions de mieux

résister à cette tendance à la dysfonction endothéliale, l'hypoperfusion cérébrale, l'inflammation cérébrale, les déficits cognitifs les dommages organiques sur le volume cérébral et à un âge plus avancé aux pathologies neuro-dégénératives comme Alzheimer et Parkinson.

Calderón-Garcidueñas L et al, Flavonol-rich dark cocoa significantly decreases plasma endothelin-1 and improves cognition in urban children, *Front Pharmacol*, 2013 Aug 22 ; 4 : 104

Une méta-analyse met en avant que :

- 5 études sur 8 montrent que les polyphénols de cacao ont un effet positif sur l'humeur
- 3 sur 8 trouvent une amélioration des fonctions cognitives
- 2 autres études mettent en évidence qu'une supplémentation intense court terme a des effets cognitifs positifs.

Scholey A et al, Effects of chocolate on cognitive function and mood: a systematic review, *Nutr Rev*, 2013 ; 71 (10) : 665-81

Alcool/Vin rouge

Général

Revue des effets de la consommation modérée d'alcool, de bière, de vin rouge, sont liés à l'éthanol, aux polyphénols, au resvératrol...

En particulier les polyphénols sont

- antioxydants
- anti-inflammatoires
- hypotenseurs
- anticoagulants
- antimicrobiens y compris sur *Helicobacter pylorii*
- et anti-carcinogènes par plusieurs mécanismes.

Les études observent avec une consommation modérée d'alcool, et mieux de vin rouge, une réduction des risques de

- d'hypertension
- coronaropathie [10]
- d'AVC thrombotique [11]
- d'artérite
- d'insuffisance cardiaque
- de mortalité cardiovasculaire
- de cancers.

Sara Arranz et al, Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer, *Nutrients*, 2012; 4 (7): 759–781

Le resvératrol

- réduit le stress oxydatif
- stimule la production de NO°
- inhibe l'inflammation vasculaire
- interfère avec l'adhésion et des plaquettes et des globules blancs
- réduit l'agrégation plaquettaire.

Dans les modèles animaux, le *resvératrol*

- réduit la tension artérielle
- réduit les risques d'insuffisance cardiaque
- protège de l'ischémie-reperfusion les animaux hypertendus
- et ralentit la progression de l'athérosclérose.

Li H et al, Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol, *Nitric Oxide*, 2012; 26 (2): 102-110

Le resvératrol, une phyto-alexine, sécrétée par les plantes comme défense contre différents stress, est, avec les autres polyphénols du vin rouge, le principe actif principal qui explique les bénéfices de réduction des risques avec une consommation modérée des risques :

- cardiovasculaires
- cérébrovasculaires
- d'athérome périphérique
- mais aussi de cancers de la prostate
- de l'estomac
- du pancréas
- de la thyroïde
- de maladie d'Alzheimer
- de DMLA.

On ne trouve pas seulement du resvératrol dans les raisins et le vin rouge mais aussi dans un grand nombre de baies.

Istvan Lekli et al, Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes, *Genes Nutr*, 2010; 5 (1) : 55–60

En moyenne un litre de vin rouge contient 1.8 g de polyphénols totaux, alors qu'un litre de vin blanc en contient autour de 0.2 g.

Consommation de vin, hypertension et mortalité de toutes causes

Dans une cohorte française de 36 583 personnes ne prenant pas de médicaments, on observe que les consommateurs de <60 g alcool/j, principalement de vin, et pas de bière,

- avec une tension artérielle systolique de 15, 8 ont une réduction de la mortalité de toutes causes de 23%
- avec une tension de 13,9 de 27%
- avec une tension de 11,6 de 37%.

Serge C Renaud et al, Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality : a prospective cohort study in French men, *Am J Clin Nutr*, 2004, 80, 3, 621-62

Consommation de vin et risques cardiovasculaires

Une méta-analyse sur 13 études comprenant 209 418 personnes, *le risque de pathologie cardiovasculaire est réduit de 32%chez les consommateurs réguliers et modérés de vin* par rapport aux non buveurs.

La relation avec la consommation de bière est hétérogène.

Di Castelnuovo A et al, Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk, *Circulation*; 105 (24) : 2836-44

Consommation de vin et risque de lithiase rénale

Le risque de lithiase rénale est diminué par la consommation régulière de

- café de 10%
- thé de 14%
- bière de 21%
- vin rouge de 39%.
-

Willett WC et al, Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones, *Am J Epidemiol*, 1996 ;143 : 240-7

L'excès d'alcool et les risques de cancers

L'excès d'alcool est un facteur de risque de cancers du foie, de l'oesophage, du larynx, du pharynx, de la sphère buccale et du sein.

Par contre cette augmentation des cancers du sein est soit fortement diminuée soit annulée si les apports ou le statut en vitamine B9 sont bons. C'est la conclusion d'une série d'études.

Zhang MS, Plasma Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, Homocysteine, and Risk of Breast Cancer, *BMJ*, 2003 ; 95 (5) : 373-80

Baglietto L, Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast

cancer risk? Prospective cohort study, *BMJ*, 2005, 331 (7520) : 807

Tjønneland A, Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark, *Eur J Clin Nutr*, 2006; 60 (2) : 280-6

La consommation d'alcool n'a pas d'effet sur certains cancers comme le cancer de la prostate ou l'adénocarcinome du poumon.

Dans la vaste cohorte de 66 186 habitants de l'Etat de Washington 508 cas de cancers du poumon sont diagnostiqués. ni la consommation d'un verre de tous types d'alcool par jour, ni celle de 3 verres par jour de différents types d'alcool n'est associée avec une augmentation statistiquement significative du risque chez les personnes dans leur trentaine ou quarantaine.

Par contre après 45 ans, les plus gros consommateurs voient le risque d'un type de cancer du poumon dit « à petites cellules », - mais pas l'adénocarcinome -, plus que doublé (risque augmenté de 154%).

Chao C et al, Alcohol consumption and risk of lung cancer in the VITamins And Lifestyle Study, *Nutr Cancer*, 2011; 63 (6) : 880-8

Sutcliffe S et al, A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer, *Int J Cancer*, 2007; 120 (7) : 1529-35

Velicer CM et al, Alcohol use and the risk of prostate cancer : results from the VITAL cohort study, *Nutr Cancer*, 2006; 56 (1) : 50-6

La consommation excessive d'alcool peut augmenter le risque de certains cancers, mais la consommation régulière et modérée d'alcool le réduire.

C'est le cas des cancers colorectaux.

Consommation modérée d'alcool et cancers

Dans une étude ayant suivi 250 patients grecs touchés par un cancer colorectal et 250 témoins,

il apparaît

- qu'une consommation modérée d'alcool (12 g ou moins par jour) est associée à une réduction de 65% du risque chez les hommes
- de 60% chez les femmes
- alors qu'une consommation élevée (plus de 48 g par jour) l'est avec une augmentation de 245% chez les hommes et de 240% chez les femmes.

Kontou N et al, Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study, *Dis Colon Rectum*, 2012 ; 55 (6) : 703-10

Dans une étude menée dans 33 comtés de Caroline du Nord sont comparés 1033 cas de cancers colorectaux et 1011 cas contrôles. La consommation modérée de 14

g d'alcool par jour ou moins est associée à une réduction du risque de 34% alors qu'il n'y a qu'une petite diminution non significative pour des consommations supérieures.

Crockett SD et al, Inverse relationship between moderate alcohol intake and rectal cancer: analysis of the North Carolina Colon Cancer Study, *Dis Colon Rectum*, 2011; 54 (7) : 887-94

Consommation de vin rouge et cancers

Dans des études chez l'animal une équipe française a mis en évidence une impressionnante inhibition de la croissance de tumeurs de la prostate avec les polyphénols et de thé vert et de vin rouge.

Selon cette équipe le mécanisme principalement en cause est un mécanisme qui n'avait pas encore été identifié.

La consommation modérée d'alcool, et en particulier de vin rouge (riche en polyphénols et en resvératrol), est associée à une réduction du risque de nombreux cancers.

Ils ont observé que, chez des animaux porteurs de cellules cancéreuses de prostate, l'addition de ces polyphénols à la ration d'eau quotidienne provoquait une réduction spectaculaire de la croissance de ces tumeurs ainsi que du nombre de métastases.

Cet effet inhibiteur est causé par l'action des polyphénols sur un processus utilisé par les cellules cancéreuses : la voie de la *sphingosine* pour croître indéfiniment et, finalement, envahir localement le tissu prostatique.

En bloquant cette voie de survie, les polyphénols privent les cellules cancéreuses d'un outil essentiel à leur croissance, expliquant du même coup la réduction importante de la progression du cancer de la prostate à la suite de la consommation régulière d'aliments riches en polyphénols.

Selon l'éditeur en chef de la revue, le Dr Gerald Weissmann, « ces résultats illustrent l'impact positif extraordinaire des polyphénols du thé vert et du vin rouge sur l'organisme.

Lorsqu'ils sont consommés avec modération, ces deux boissons peuvent être considérées comme étant parmi les meilleurs "aliments santé" connus à ce jour».

Brizuela et coll. The sphingosine kinase-1 survival pathway is a molecular target for the tumor-suppressive tea and wine polyphenols in prostate cancer, *FASEB J*, 3 juin 2010

Une étude suédoise met en évidence que les consommateurs de 2 ou plus verres de vin rouge par semaine bénéficient d'une réduction du risque de cancer du rein de 40% par rapport aux non buveurs.

Greving JP et al, Alcoholic beverages and risk of renal cell cancer, *Br J Cancer*,

2007; 97 (3) : 429-33

Ce résultat est confirmé par d'autres études dans d'autres pays.

Pelucchi C et al, Alcohol consumption and renal cell cancer risk in two Italian case-control studies, *Ann Oncol*, 2008 ; 19 (5) : 1003-8

Dans la cohorte de 36 250 hommes d'âge moyen et sains suivis à Nancy suivis pendant 12 à 18 ans. 3617 d'entre eux sont décédés pendant cette période.

11% d'entre eux ne buvaient aucun alcool, 28 % de la bière, mais pas de vin, 61% du vin mais pas de bière.

On enregistre une baisse de la mortalité de toutes causes confondues de 33% seulement pour les consommateurs modérés de vin quotidien (22 à 32 g/j), y compris pour causes de cancers.

Renaud SC et al, Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France, *Arch Intern Med*, 1999 ; 159 (16) : 1865-70

Les résultats de cette étude sont confirmés au Danemark dans une cohorte de 13 064 hommes et 11 459 femmes entre 20 et 98 ans puisqu'elle aboutit avec la consommation modérée de vin à une réduction de la mortalité de toutes causes de 34%.

Grønbaek M et al, Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer, *Ann Intern Med*, 2000; 133 (6) : 411-9

Resvératrol, autres SERM naturels et cancer du sein

Les produits riches en resvératrol sont aussi intéressants dans le cancer du sein, avec la réserve que la montée de l'apport en alcool est un facteur de risque, en particulier du fait que le resvératrol

- en plus de ses effets antioxydants
- *radioprotecteurs*
- *anti-inflammatoires*
- *pro-apoptotiques*
- *stimulateurs des natural killers et d'autres défenses immunitaires*
- *antiprolifératifs*
- *anti-métastatiques*
- *anti-angiogènes*

Richard van Breemen, Natasa Pajkovic, Multitargeted therapy of cancer by lycopene, *Cancer Lett*, 2008; 269(2): 339–351.

- est aussi un modulateur des oestrogènes (effet SERM).

L'hypersensibilité aux oestrogènes et surtout due au *déficit en vitamine B6* précurseur du pyridoxal phosphate qui est le modulateur physiologique de l'affinité de l'oestradiol pour son récepteur, en synergie négative avec le déficit en magnésium nécessaire pour phosphoryler la pyridoxine – la vitamine B6 est aussi

nécessaire pour cataboliser dans le foie les oestrogènes) – plus de 90% de la population française ne reçoit pas les AJR par l'alimentation et elle est surutilisée par les oestrogènes (!), l'inflammation et le stress,

mais celle ci est aussi modulée par les SERM (*selective estrogen receptor modulators*) comme

- les *phytoestrogènes (génistéine)*
- la *curcumine*
- et le *resvératrol*

Chakraborty S et al, Structural insights into Resveratrol's antagonist and partial agonist actions on estrogen receptor alpha, *BMC Struct Biol*, 2013 ; 13 : 27

Polyphénols de raisin et de vin rouge et Alzheimer

Les polyphénols de vin rouge sont neuroprotecteurs par de multiples mécanismes

- via les effets positifs vasculaires
- antioxydants
- chélateurs du fer et cuivre
- anti-inflammatoires
- ralentisseurs du vieillissement...

Basli A et al, Wine polyphenols: potential agents in neuroprotection, *Oxid Med Cell Longev*, 2012; 2012 : 805762

Dans un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer, la combinaison de trois familles de polyphénols extrait de *pépin de raisin*, de jus de raisin « Concord » et de *resvératrol* s'avère avoir des effets supérieurs

- dans la réduction des dépôts des plaques amyloïdes
- et des dégradations cognitives.

Wang J et al, Targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols for the treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications, *Front Aging Neurosci*, 2014 Mar 14 ; 6 : 42

Le resvératrol inhibe la formation des dépôts amyloïdes et protège de leur cytotoxicité de façon dose-dépendante.

Feng Y et al, Resveratrol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation, *Neurotoxicology*, 2009 ; 30 (6) : 986-95

Revue générale

Les études montrant systématiquement une réduction des risques

- d'hypertension
- d'infarctus
- de mortalité cardiovasculaire
- d'ulcère gastrique peptique
- d'infections respiratoires
- de lithiase vésiculaire
- de calculs rénaux
- de DMLA
- de maladie d'Alzheimer
- et de nombreux cancers

une consommation régulière de un à deux verres de vin rouge par jour devrait être encouragée.

Alfredo C Cordova et al, Polyphenols are medicine : Is it time to prescribe red wine for our patients ? *Int J Angiol*, 2009 ; 18 (3) : 111–117

Aromates, curcuma et herbes

Curcumine et inflammation

L'administration de curcumine (aussi de resvératrol) dans un modèle animal d'iléite inflammatoire aigue

- bloque l'inflammation
- et entraîne la survie de toutes les souris alors que toutes décèdent dans le groupe témoin.

Stefan Bereswill et al, Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol, Curcumin and Simvastatin in Acute Small Intestinal Inflammation, *PLoS One*, 2010; 5 (12) : e15099

Yan Jiao et al, Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator, *Blood*, 2009; 113(2): 462–469

Le pouvoir de blocage des cytokines par la curcumine est tel que les auteurs suggèrent qu'elle soit systématiquement testée dans les viroses, même les plus graves comme Ebola, où »l'orage cytokines » un des facteurs principaux de la mortalité.

La curcumine bloque

- l'*interleukine-1* (IL1)
- l'*interleukine-6* (IL6)
- et le *tumor necrosis factor- α* (TNF alpha).

Sordillo PP et al, Curcumin Suppression of Cytokine Release and Cytokine Storm. A

Potential Therapy for Patients with Ebola and Other Severe Viral Infections, *In Vivo*, 2015, 01-02 ; 29 (1) : 1-4

La curcumine inhibe aussi puissamment la sécrétion et l'activation de

- la *cyclooxygenases 1* (COX-1)
- la *cyclooxygenase 2* (COX-2)
- la *lipoxygenase* (LOX)
- l'*interferon gamma* (IFN-gamma)
- la *NO synthase inducible* (iNOS)
- et le facteur de transcription « chef d'orchestre » des réponses inflammatoires le *nuclear factor kappa B* (NF-kappaB).

Ces effets sont complétés par des actions antioxydantes qui inhibent

- la *phospholipase A2* (effet corticoid-like)
- et la *cascade de l'acide arachidonique*.

Des suppléments chez l'animal confirment la suppression de l'inflammation du tube digestif et de la colopathie, ainsi qu'une étude clinique chez l'homme où 360 mg de curcumine 3 à 4 fois par jour pendant 3 mois

- a fait régresser la colopathie chez les patients
- a réduit de manière significative les rechutes chez les patients en rémission.

Pour les auteurs le rapport bénéfices/risques de la curcumine n'a aucun équivalent connu.

Hanai H et al, Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease, *Curr Pharm Des*, 2009; 15 (18) : 2087-94

Curcumine et prévention cardiovasculaire

Dans une méta-analyse comprenant 5 études avec de petits groupes, il n'apparaît pas d'effet significatif de la supplémentation en curcumine sur le profil lipidique : triglycérides, cholestérol total, LDL cholestérol et HDL.

Les auteurs n'excluent pas que la curcumine ne puisse fonctionner à des doses supérieures et/ou sur des durées plus longues.

Sahebkar A et al, A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels, *Clin Nutr*, 2014 ;33 (3) : 406-14

Curcumine et prévention des cancers

Revue des mécanismes par lesquels la curcumine intervient comme agent anti-carcinogène, préventif et co-thérapeutique :

- anti-mutagène
- modulation du cycle de réplication cellulaire
 - action sur la bêta-caténine et la cohésion cellulaire
 - inhibition du nuclear factor-κB, qui intervient dans la prolifération, l'invasivité et les processus métastatiques
 - inhibition de molécules d'adhésion ce qui a des effets anti-invasifs et anti-métastatiques
 - inhibition du protéasome, ce qui entraîne des effets anti-prolifératifs et anti-angiogénétiques
 - inhibition de facteurs de croissance comme HER2 et EGFR
 - uprégulation de *maspina*, un suppresseur de tumeurs du sein
 - régulation épigénétique et redifférenciation
 - signaux apoptotiques
 - resensibilisation des cellules cancéreuses multirésistantes aux chimio et radiothérapies (« multi-drug resistance » ou *MDR*)

Tuorkey MJ et al, Curcumin a potent cancer preventive agent : Mechanisms of cancer cell killing, *Interv Med Appl Sci*, 2014 Dec ; 6 (4) : 139-46

Revue des mécanismes anti-cancer identifiés pour les tumeurs

- colorectales
- du foie
- du nasopharynx
- du poumon
- du sein
- de la prostate
- des os
- du cerveau.

Debasish Bandyopadhyay, Farmer to pharmacist: curcumin as an anti-invasive and antimetastatic agent for the treatment of cancer, *Front Chem*, 2014; 2: 113

Curcuma et prévention des risques de cancer du colon

Chez 5 patients porteurs d'une polypose familiale et à fort risque de cancer du colon, l'administration pendant 6 mois de 480 mg de curcuma et de 20 mg de quercétine trois fois par jour a entraîné

- une réduction du nombre de polypes de 60.4%
- et de leur taille de 50.9%

Cruz-Correa M et al, Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006 ; 4 (8) : 1035-8

Chez 44 fumeurs, la prise de 4 g de curcumine pendant 1 mois a fait régresser de 40% les lésions pré-cancéreuses du colon (ACF = aberrant crypt foci).

Carroll RE et al, Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011; 4 (3) : 354-64

Curcuma et prévention du cancer de la prostate

Dans une étude en double aveugle comprenant 85 personnes présentant un PSA élevé, la prise de curcumine associée à des phytoestrogènes a fait baisser de manière significative les taux de PSA.

Ide H et al, Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen, *Prostate*, 2010 ; 70 (10) : 1127-33

Curcuma et prévention des cancers de la cavité buccale

Chez 25 patients présentant diverses lésions pré-cancéreuses de la bouche, la prise quotidienne de 2g de curcumine a

- augmenté les défenses antioxydantes de la salive et du plasma
- fait chuter les taux de MDA salivaire et sanguin
- fait baisser le marqueur de lésions oxydatives de l'ADN, le 8OHdG
- et fait régresser les lésions de manière significative.

Rai B et al, Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress, *J Oral Sci*, 2010; 52 (2) : 251-6

Curcumine et neuroprotection

Les études mettent en avant plusieurs neuroprotecteurs, anti-oxydants et anti-inflammatoires, capables de passer la barrière hémato-céphalique :

- la vitamine E,
- l'acide férulique
- plusieurs polyphénols dont la quercétine, l'hydroxy-tyrosol et le resvératrol
- l'acide α -lipoic
- la N-acétyl-cystéine (NAC)
- la curcumine
- l'épigallocatechine gallate (EGCG)

Pocernich CB et al, Nutritional approaches to modulate oxidative stress in Alzheimer's disease, *Curr Alzheimer Res*, 2011; 8 (5) : 452-69

Les curcuminoïdes et la vitamine D agissent en synergie pour stimuler le catabolisme des plaques amyloïdes.

Masoumi A et al, 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 interacts

with

curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients, *J Alzheimers Dis*, 2009; 17 (3) : 703-17

Une synthèse des études réalisées dans les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer et les études cliniques, amène à suggérer l'action neuroprotective d'une synergie :

- vitamines B, C et D
- curcumine
- acide alpha-lipoïque
- EGCG
- DHA.

Maczurek A et al, Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease, *Adv Drug Deliv Rev*, 2008 ; 60 (13-14) : 1463-70

Parachikova A et al, Formulation of a medical food cocktail for Alzheimer's disease : beneficial effects on cognition and neuropathology in a mouse model of the disease, *PLoS One*, 2010 ; 5 (11) : e14015

Alliacés

Alliacés et mécanismes de prévention des cancers

Revue des mécanismes par lesquels on explique qu'une consommation élevée d'alliacés : *ail, onion, échalottes, fines herbes et poireaux*, est associée à une réduction des risques de cancers.

Leurs principes actifs principaux les *diallyl sulfides (DAS)*, *diallyl disulfides (DADS)*, *diallyl trisulfides (DATS)*, *ajoene* et *S-allylmercaptocysteine (SAMC)* interviennent à tous les stades de carcinogénèse :

- ils stimulent les voies de détoxification, en particulier via les glutathion transférases
- diminuent la carcinogénicité des mutagènes, en réduisant leur liaison à l'ADN
- ils sont puissamment anti-prolifératifs, l'*ail* arrivant en tête
- de tous les végétaux étudiés par l'équipe de l'oncologue canadien Richard Béliveau,
- ils inhibent les métalloprotéases utilisées par les tumeurs pour envahir et coloniser les autres tissus
- ils ont des effets pro-apoptotiques
- anti-angiogènes
- redifférenciants.

Ils contiennent aussi beaucoup de polyphénols.

Nicastro HL et al, Garlic and onions : Their cancer prevention properties, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015 Jan 13

Miroddi M et al, Potential beneficial effects of garlic in oncohematology, *Mini Rev Med Chem*, 2011; 11 (6) : 461-72

Les composés organo-soufrés des alliacés agissent en synergie avec les acides gras oméga 3 comme suppresseurs de tumeur, en particulier sur les cellules de cancers du sein, et s'opposent à l'action promotrice de l'acide linoléique (oméga 6).

Tsubura A et al, Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control, *Anticancer Agents Med Chem*, 2011 ; 11 (3) : 249-53

Alliacés et prévention des cancers

Une étude cas-contrôle dans la province de Jiangsu en Chine observe que les consommateurs d'une fois au moins par semaine d'alliacés (ail, oignons, fines herbes) voient une réduction de leur risque de cancers

- de l'œsophage réduit de 43 à 85%
- de l'estomac de 60 à 83%.

Gao CM et al, Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China, *Jpn J Cancer Res*, 1999; 90 (6) : 614-21

Dans deux études chinoises, à Shanghai et à Qingdao, on constate une forte réduction du risque de cancers de l'estomac avec la consommation soit d'oignons, soit de tiges d'ail (70% dans la cohorte de Qingdao).

Veronica Wendy Setiawan et al, Allium Vegetables and Stomach Cancer Risk in China, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2005 ; 6 (3) : 387-395

Dans deux larges études cas-contrôles, l'une suisse, l'autre italienne, constatent une fréquence

- des cancers de la bouche et du pharynx diminuée de 39% par la consommation d'ail, de 84% par la consommation d'oignons
- de 44% pour l'ail en ce qui concerne les cancers du larynx, de 83% pour les oignons
- en ce qui concerne les cancers de l'œsophage de 57% pour l'ail, de 88% pour les oignons
- de 36% des cancers colorectaux pour l'ail, de 86% les oignons
- de 10% des cancers du sein pour l'ail, de 25% pour les oignons
- de 22% des cancers des ovaires pour l'ail, de 73% pour les oignons
- de 19% des cancers de la prostate pour l'ail, de 71% pour les oignons
- de 31% des cancers du rein pour l'ail, de 38% pour les oignons.

Galeone C et al, Onion and garlic use and human cancer, *Am J Clin Nutr*, 2006 ; 84 (5) : 1027-32

Dans une étude cas-contrôles comprenant 454 personnes affectées par un

cancer de l'endomètre et 908 témoins,

- chez les consommateurs de 2 ou moins portions d'oignons par semaine le risque de cancer de l'endomètre est réduit de 6% par rapport aux non consommateurs, de 60% chez les consommateurs de plus de 2 portions par semaine
- pour chaque augmentation d'une portion par semaine (80 g), le risque baisse de 19%
- chez les consommateurs de 2 ou moins portions d'ail par semaine, le risque est réduit de 11%, de 38% au delà de 2 portions par semaine.

Galeone C et al, Allium vegetables intake and endometrial cancer risk, *Public Health Nutr*, 2009;12 (9) : 1576-9

Alliacés et adénome de la prostate

Dans une étude cas-contrôle comprenant 1369 patients et 1451 témoins, le risque d'adénome prostatique est réduit de

- 28% chez les plus gros consommateurs d'ail
- 69% chez les plus gros consommateurs d'oignons.

Galeone C et al, Onion and garlic intake and the odds of benign prostatic hyperplasia, *Urology*, 2007; 70 (4) : 672-6

Alliacés et risque cardiovasculaire

Dans une vaste étude cas contrôles, comprenant 760 patients ayant connu un premier infarctus non mortel et 682 témoins, la consommation de moins d'une portion d'oignons par semaine est associée à une réduction du risque de 10%, de 22% pour une consommation supérieure, par rapport aux non consommateurs pour l'ail de 16% et 6%.

Galeone C et al, Allium vegetable intake and risk of acute myocardial infarction in Italy, *Eur J Nutr*, 2009; 48 (2): 120-3

Crucifères (sulforaphane, indole C 3 carbinol...)

Crucifères mécanismes des effets anti-cancer

Les crucifères : brocoli, choufleur, chou, chou rouge, chou frisé, « kale », navet, cresson, moutarde, raifort, wasabi... contiennent des *glucosinolates* convertis en *isothiocyanates*, comme le *sulforaphane*.

Ceux ci sont

- inducteurs de enzymes de détoxification de phase II, les *glutathion transférases* (GST)
- antioxydants par modulation d'autres enzymes sélénodépendants comme la *thioredoxine réductase*
- anti-inflammatoires
- anti-prolifératifs
- modulent l'épigénétique
- pro-apoptotiques.

Navarro SL et al, Mechanisms of action of isothiocyanates in cancer chemoprevention: an update, *Food Funct*, 2011 ; 2 (10) : 579-87

Barrera LN et al, Epigenetic and antioxidant effects of dietary isothiocyanates and selenium: potential implications for cancer chemoprevention, *Proc Nutr Soc*, 2012 ; 71 (2): 237-45

Les *indoles 3 carbinols* interviennent aussi comme

- *inhibiteurs de la liaison à l'ADN de carcinogènes*
- *stimulants du catabolisme des oestrogènes*
- facteurs *anti-prolifératifs* par de nombreux mécanismes inhibant des promoteurs comme *NF kappa B* , SP1, le *récepteur aux oestrogènes*, le *récepteur aux androgènes* et le nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2)
- *anti-angiogènes*
- *anti-invasifs*
- *pro-apoptotiques* sur une multitude de facteurs
- *inducteurs de « death receptors »*, ce qui explique les effets synergiques avec les chimiothérapies

surtout sous la forme métabolisée de *diindolylmethane*.

Aggarwal BB et al, Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives, *Cell Cycle*, 2005 ; 4 (9) : 1201-15

Crucifères et risques de cancers

Les études épidémiologiques ont mis en avant que la consommation de crucifères réduit l'incidence des cancers suivants :

- *colorectaux*
- *poumons*
- *vessie*
- *prostate*
- *sein*
- *col de l'utérus, et de ses stades pré-cancéreux.*

Abdull Razis AF et al, Cruciferous vegetables : dietary phytochemicals for cancer prevention, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013;14 (3) :1565-70

Higdon JV et al, Cruciferous vegetables and human cancer risk : epidemiologic evidence and mechanistic basis, *Pharmacol Res*, 2007 ; 55 (3) : 224-36

En synthétisant de nombreuses études cas contrôles comprenant

- 1468 cas cancers de l'oro-pharynx
- 505 de l'œsophage
- 230 de l'estomac
- 2390 colorectaux
- 185 du foie
- 326 du pancreas
- 852 du larynx
- 3034 du sein
- 367 de l'endomètre
- 1031 des ovaires
- 1294 de la prostate
- 767 du rein
- et 11 492 témoins

les auteurs concluent à une réduction significative, avec la consommation régulière de crucifères, des risques de

- 17% pour l'oro-pharynx
- 38% pour l'œsophage
- 17% le colon et le rectum
- 17% le sein
- 32 % le rein

et à des réductions qui n'atteignent pas la significativité statistique

- de 10% pour l'estomac
- de 28% pour le foie
- de 10% pour le pancrès
- de 14% pour le larynx
- de 7% pour l'endomètre
- de 9% pour les ovaires
- de 13% pour la prostate.

Bosetti C et al, Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies, *Ann Oncol*, 2012 ; 23 (8) : 2198-203

Dans une étude cas-contrôles comprenant 948 cas de **cancers du poumon** et 1743 témoins, le risque est diminué de 30 à 47%.L'association est la plus marquée chez les anciens fumeurs.

Li Tang et al, Cruciferous vegetable intake is inversely associated with lung cancer risk among smokers: a case-control study, *BMC Cancer*, 2010; 10: 162

Dans une étude cas-contrôles avec 275 sujets diagnostiqués pour la première fois avec un **cancer de la vessie** et 825 témoins, les consommateurs de crucifères crus (les isothiocyanates, les principes actifs principaux sont détruits par la cuisson), présentent une diminution de 36% du risque. Cette association est toujours présente chez les fumeurs.

Tang L et al, Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008 ;17 (4) : 938-44

La méta-analyse de 11 études cas-contrôles et 2 de cohorte, trouve une réduction moyenne du risque de **cancer du sein** avec une consommation plus élevée de crucifères de 15%.

Liu X et al, Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis, *Breast*, 2013 ; 22 (3) : 309-13

Une méta-analyse de 11 études prospectives arrivent à une moyenne de diminution des risques de **cancers colo-rectaux** de 18% par la consommation régulière de crucifères.

Q. J. Wu et al, Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer : a meta-analysis of observational studies, *Ann Oncol*, 2013; 24 (4) : 1079–1087

Une méta-analyse sur 16 études cas-contrôles et 6 études prospectives conclut à une réduction significative de 19% des risques de **cancer de l'estomac** chez les consommateurs fréquents de crucifères.

Wu QJ et al, Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk : a meta-analysis of epidemiological studies, *Cancer Sci*, 2013 ; 104 (8): 1067-73

Soja et phytoestrogènes

Général

Les isoflavones contenues dans le soja, ont des impacts sur les régulations épigénétiques majeures impliquées dans

- *l'expression des gènes et la différenciation, dont la méthylation de l'ADN*
- *les modifications des histones*
- *les modulations des actions d'ARN*

et aussi sur

- *le systèmes de réparation de l'ADN*
- *la diminution des marqueurs de dommages sur l'ADN (8OHdG)*
- *le cycle de la division cellulaire*
- *la prolifération*
- *l'angiogénèse*

- *la migration*
- *l'invasion*
- *les capacités métastatiques*
- *l'acquisition de pouvoirs de multi-résistance aux médicaments.*

Ces actions multidimensionnelles expliquent la place que prennent les isoflavones dans la prévention des cancers.

Mahmoud AM et al, Soy isoflavones and prostate cancer : a review of molecular mechanisms, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014; 140 : 116-32

Pudenz M et al, Impact of soy isoflavones on the epigenome in cancer prevention, *Nutrients*, 2014; 6 (10) : 4218-72

Sarkar FH et al, Soy isoflavones and cancer prevention, *Cancer Invest*, 2003; 21 (5) : 744-57

Par ailleurs les phytoestrogènes modulent l'affinité de l'oestradiol sur son récepteur (effet SERM), ce qui a des effets puissamment anti-promoteurs.

La *génistéine* et la *daïdzéine* entrent en compétition avec l'estradiol au niveau du récepteur ER alpha et se fixent sur le récepteur ER bêta où ils peuvent aussi exercer un effet pro-oestrogénique faible (environ 1/3 de celui de l'oestradiol).

Les réponses aux oestrogènes peuvent différer du fait d'un polymorphisme génétique, par exemple au niveau des récepteurs alpha et bêta, et aussi de fait que la flore intestinale intervient pour activer la daïdzéine en *équol*. L'équol a des effets antioxydants et se lie de façon beaucoup plus forte au récepteur bêta que la daïdzéine.

40% du soja consommé par les Japonais est sous forme fermentée ce qui change la forme des isoflavones d'aglycones en glucosides, plus biodisponibles.

Enfin ils ont montré des propriétés :

- anti-oxydantes
- anti-inflammatoires
- génoprotectrices
- optimisatrices du profil des lipides circulants.

Les apports moyens en isoflavones en Asie s'échelonnent entre 20 et 70 mg/j, ils sont inférieurs à 2 mg dans les pays occidentaux.

Chisato Nagata et al, Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and Breast Cancer risk, *J Epidemiol*, 2010; 20 (2): 83–89

Isoflavones et inflammation

Dans l'étude *BioCycle Study*, 259 femmes saines, ayant des règles régulières présentent une CRP 27% inférieure dans le quartile de consommation supérieure de produits à base de soja, en comparaison avec le quartile inférieur.

Amanda C. Filiberto et al, Habitual Dietary Isoflavone Intake Is Associated with Decreased C-Reactive Protein Concentrations among Healthy Premenopausal Women, *J Nutr*, 2013; 143 (6) : 900–906

Isoflavones et risque de cancer du sein

Une méta-analyse incluant 40 essais randomisés, 11 études d'intervention non randomisées et 80 études épidémiologiques.

Sur 44 études cas contrôles, 32 d'entre elles montrent une association entre une consommation élevée de produits à base de soja :

- une réduction de l'incidence du cancer du sein
- une amélioration des marqueurs pronostiques
- une réduction de la mortalité par cancer du sein

Sur 11 études regardant les apports en phyto-oestrogènes et le risque de premier cancer du sein, seule une trouve une diminution significative. Mais aucune ne montre d'augmentation du risque.

Deux études trouvent une réduction de la densité mammaire, un facteur de risque de cancer du sein.

Sur 5 études, 2 mettent en avant une réduction des récives et une augmentation de la durée de survie avec une consommation plus élevée de produits à base de soja.

Sur 7 études, 5 montrent une réduction de la mortalité par cancer du sein, ou de la mortalité générale chez les femmes ayant été touchées par un cancer du sein.

Heidi Fritz et al, Soy, Red Clover, and Isoflavones and Breast Cancer : A Systematic Review, *PLoS One*, 2013; 8 (11) : e81968

Dans la très vaste cohorte de 73 223 femmes chinoises de la *Shanghai Women's Health Study*, une consommation élevée de produits à base de soja est fortement corrélée à une réduction - de 56 à 59% - du risque de cancer du sein en pré-ménopause.

Une consommation à l'adolescence est associée à une réduction de 43% de ce risque.

Elle n'est plus significative lorsque le cancer est diagnostiqué après la ménopause.

Lee SA et al, Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk : results from the Shanghai Women's Health Study, *Am J Clin Nutr*, 2009 ; 89 (6) :

Isoflavones et cancer de la prostate

Chez des hommes ayant subi une biopsie et chez qui on n'a pas décelé de cancer de la prostate, 85 patients sont randomisés et reçoivent soit un placebo, soit un supplément combinant isoflavones et curcumine quotidiennement pendant 6 mois.

Le taux de PSA a été spectaculairement abaissé dans le groupe supplémenté.

On observe aussi une suppression de l'expression du récepteur aux androgènes.

Ide H et al, Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen, *Prostate*, 2010 ; 70 (10) : 1127-33

Dans la cohorte *Multiethnic Cohort Study* étudiée à Hawaii et à Los Angeles 82 483 hommes sont suivis pendant 8 ans au bout desquels on a dénombré 4 404 cas de cancers de la prostate.

Chez les hommes qui consomment le plus de légumes secs :

- l'incidence de toutes les formes de cancers de la prostate est plus basse de 11%
- l'incidence des cancers invasifs ou de grade les plus sévères est plus basse de 26%.

La relation reste la même que l'on examine le soja seul ou les légumes secs excluant le soja. Il n'apparaît pas de relation significative avec les isoflavones, ce qui amène les auteurs à suggérer qu'il y a d'autres facteurs protecteurs que les phyto-oestrogènes dans les légumes secs et le soja.

Song-Yi Park et al, Legume and isoflavone intake and prostate cancer risk: The Multiethnic Cohort Study, *Int J Cancer*, 2008; 123(4): 927-932.

Une étude prospective chez les Adventistes trouve une réduction significative du risque avec la consommation de lait de soja.

Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence ?

The adventist health study (United States), *Cancer Causes Control*, 1998; 9 : 553-7

Une méta-analyse de 2 cohortes et de 6 études cas-contrôles conclut à une réduction moyenne de 30% du risque de cancer de la prostate avec une consommation élevée de soja.

Yan L et al, Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men, *Int J Cancer*, 2005;117 : 667-9

Isoflavones et cancer de l'endomètre

Chez 46 027 femmes ménopausées qui n'avaient pas subi d'hystérectomie le risque de cancer de l'endomètre est réduit de

- 36% pour celles qui ont le quintile le plus élevé d'apports en isoflavones totaux
- 34% pour le quintile le plus élevé d'apports en génistéine.

Ollberding NJ et al, Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study, *J Natl Cancer Inst*, 2012; 104 (1) : 67-76

Isoflavones et cancer du colon

Dans une étude cas-contrôles au Japon, incluant 721 cas d'adénomes du colon (beaucoup plus fréquents que les cancers du colon) et 697 témoins

le risque diminue avec l'augmentation des apports par rapport au premier quartile de

- 23% dans le deuxième quartile
- 24% dans le troisième quartile
- 30% dans le quartile de consommation le plus élevé.

L'effet est encore plus marqué chez les femmes que chez les hommes.

Dans la revue des études réalisées sur ce sujet, les auteurs trouvent que 5 études sur 7 ont déjà montré une réduction du risque soit d'adénome, soit de cancer du colon par la consommation de produits à base de soja.

Une seule autre étude auparavant avait montré une réduction du risque de cancer du colon en fonction de la quantité d'isoflavones apportée.

M Akhter et al, Dietary isoflavone and the risk of colorectal adenoma : a case-control study in Japan, *Br J Cancer*, 2009; 100 (11) : 1812-1816

Isoflavones et cancer de l'estomac

Dans les deux cohortes *Shanghai Women's and Men's Health Studies*, comprenant 128 687 hommes et femmes, la consommation de tofu est associée chez les hommes à une réduction du risque de cancer gastrique

- de 41% dans le quartile 2
- de 38% dans le quartile 3
- et de 36% dans le quartile 4.

Chez les femmes ménopausées la consommation de graines de soja est associée à une réduction du risque

- de 46% dans le quartile 2
- de 10% dans le quartile 3
- de 37% dans le quartile 4.

Kweon SS et al, Intake of specific nonfermented soy foods may be inversely associated with risk of distal gastric cancer in a Chinese population, *J Nutr*, 2013 ;143 (11) : 1736-42

Isoflavones et cancer du poumon

Une méta-analyse de 11 études épidémiologiques conclut que pour chaque gramme de protéine de soja consommée le risque de cancer du poumon baisse de 4%.

Cette corrélation n'est significative que chez les non fumeurs.

Il a été calculé que la consommation quotidienne de 100 g de tofu réduit le risque de

- 24% au Japon
- 28% en Chine
- 13% à Singapour.

Sheng Hui WU et al, Soy food consumption and lung cancer risk : a meta-analysis using a common measure across studies, *Nutr Cancer*, 2013; 65(5): 10

Isoflavones, diabète et risques cardiovasculaires

Dans une étude contrôlée contre placebo et randomisée chez des diabétiques de type 2 qui prennent 27 g/j de chocolat noir enrichi en polyphénols contenant 850 mg de flavanols et 100 mg d'isoflavones ou un placebo pendant un an.

Comparé au groupe placebo, le groupe intervention connaît :

- une réduction significative de la résistance à l'insuline mesurée par le test HOMA et l'indice QUICK1 de sensibilité à l'insuline
- une baisse significative de l'insulinémie
- des baisses du rapport cholestérol total/ HDL
- une baisse du LDL-cholesterol
- pas d'effets sur la tension artérielle, la glycémie, l'hémoglobine glyquée
- une réduction du risque de pathologie cardiovasculaire à 10 ans calculé par l'algorithme *UK Prospective Diabetes Study*.

Peter J. Curtis et al, Chronic Ingestion of Flavan-3-ols and Isoflavones Improves Insulin Sensitivity and Lipoprotein Status and Attenuates Estimated 10-Year CVD Risk in Medicated Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes : A 1-year, double-blind, randomized, controlled trial, *Diabetes Care*, 2012; 35 (2) : 226-232

Isoflavones et os

Wei P et al, Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women, *Asian Pac J Trop Med*, 2012 ; 5 (3) : 243-8

Dans l'étude *Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss* (SIRBL) en double aveugle, randomisée chez des femmes ménopausées saines âgées de 45.8 à 65 ans sont partagées en trois groupes : placebo, supplémentation en isoflavones de soja à 80 mg/j et à 120 mg/j pendant 3 ans. Toutes les femmes reçoivent par ailleurs 500 mg de calcium et 600 IU de vitamine D3.

On constate un renforcement du col du fémur significatif seulement dans le groupe supplémenté avec 120 mg d'isoflavones.

D Lee Alekel et al, The Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss (SIRBL) Study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women, *Am J Clin Nutr*, Jan 2010; 91(1): 218–230

Fibres

Fibres et surpoids

Dans la cohorte de 5094 hommes de 6613 femmes de l'étude prospective *Seguimiento Universidad de Navarra Study (SUNY)*, les participants du quintile le plus bas d'apports en fibres 1 ont un risque de surpoids calibré à un.

Avec l'augmentation des apports en fibres l'incidence du surpoids diminue de :

14 % pour les quintiles supérieurs (2 et 3)

30% pour le quintile 4

48% pour le quintile 5 chez les hommes

et de 28% pour le quintile 5 chez les femmes (pas d'effets en dessous).

Bes-Rastrollo M et al, Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population, *Nutrition*, 2006 ;22 (5) : 504-11

Fibres et pathologies digestives inflammatoires

Un suivi pendant plus de 26 ans de 170 776 femmes de la cohorte *Nurses' Health Study* met en évidence une réduction du risque de maladie de Crohn de 40% pour les femmes consommant le quintile supérieur d'apports en fibres (24,3 g – qui n'atteint pourtant pas les recommandations !).

La réduction de 18% de la RCH n'est pas statistiquement significative.

Ananthakrishnan AN et al, A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis, *Gastroenterology*, 2013 ; 145 (5) : 970-7

Fibres, viandes, cancer colon

Des études indiquent que les fibres résistantes à la digestion ont un effet modulateur du caractère carcinogène de la consommation de viande sur le colon.

Peres J, Resistant starch may reduce colon cancer risk from red meat. *J Natl Cancer Inst*, 2014 Oct 13 ; 106 (10)

20 études impliquent 10 948 personnes touchées par un adénocarcinome du colon.

Une consommation élevée en fibres végétales totales réduit le risque

- de 28%
- et de 9% par augmentation de 10 g de fibres par jour
(relation dose-réponse)

Dans les études cas-contrôles, une telle consommation réduit le risque de 34%.

Ben Q et al, Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma : a meta-analysis, *Gastroenterology*, 2014 ;146 (3) : 689-699