



Produits carnés et risque de cancer : rôle du fer héminique et de la peroxydation lipidique

Viandes rouges, charcuteries et cancer colorectal. Rôle central du fer héminique et de la catalyse de la peroxydation lipidique. Vers une prévention nutritionnelle ?

Mots-clés : Viandes rouges, Cancer du côlon, Fer héminique, Peroxydation lipidique, Prévention

Auteur : Fabrice Pierre¹

¹ Toxalim, Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-Purpan, Université de Toulouse 3 Paul Sabatier, Toulouse, France

* E-mail de l'auteur correspondant : fabrice.pierre@inra.fr

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé la consommation de viandes rouges comme « probablement cancérigène pour l'Homme » et la consommation de viandes transformées comme « cancérigène pour l'Homme ». Des travaux récents ont permis de démontrer le rôle central de la peroxydation lipidique, catalysée par le fer héminique, dans la promotion de la carcinogenèse colorectale par les produits carnés. Ceci ouvre la porte à la prévention nutritionnelle par ajout d'antioxydants dans le régime du consommateur ou directement dans les produits carnés.

Résumé :

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) vient de classer en Octobre 2015 la consommation de viandes rouges comme probablement cancérigène (groupe 2A) et la consommation de charcuteries comme cancérigène pour l'Homme (groupe 1). Ce classement est principalement basé sur les études épidémiologiques, avec des méta-analyses qui permettent de proposer une association positive convaincante entre la consommation élevée de ces deux produits carnés et le risque de cancer du côlon. Les études expérimentales ont permis d'identifier les mécanismes impliqués. Plusieurs hypothèses impliquant les lipides, les protéines, les amines hétérocycliques (AHC) et hydrocarbures polycycliques issus de la cuisson à haute température ainsi que les composés *N*-nitrosés (NOCs) et le fer héminique sont retrouvées dans la littérature. Si des études chez l'Homme ont permis d'exclure les hypothèses protéines et lipides, des travaux expérimentaux récents ont permis de démontrer le rôle central du fer héminique sans effet additif ou synergique des AHC et NOCs ; rôle du fer héminique confirmé chez l'Homme dans la cohorte E3N. Cet effet promoteur du fer héminique s'explique par sa capacité à induire une forte peroxydation lipidique luminale aboutissant à la formation d'alcénals cytotoxique et génotoxiques. L'identification du rôle de la peroxydation ouvre la porte à la prévention nutritionnelle du risque par ajout d'antioxydants dans le régime du consommateur ou directement dans les produits carnés.

Abstract: Red meats, processed meats and colorectal cancer. Central role of heme iron and of catalysis of lipid peroxidation. Towards nutritional prevention?

The International Agency for Research on Cancer (IARC) classified in October 2015, the consumption of red meats as probably carcinogenic (Group 2A) and consumption of processed meats as carcinogenic in humans (Group 1). This ranking is primarily based on epidemiological studies with meta-analyses that demonstrate a convincing positive association between consumption of both these meat products and the risk of colon cancer. Experimental studies have identified the mechanisms involved. Several hypotheses, found in the literature, involve lipids, proteins, heterocyclic amines (HCA) and polycyclic hydrocarbons from cooking with high-temperature, *N*-nitroso compounds (NOCs) and heme iron. Although human studies have excluded hypotheses with proteins and lipids, recent experimental studies have demonstrated the central role of heme iron without additives or a synergistic effect of the HCA and NOC; role of heme iron confirmed in humans on the E3N cohort. This promoting effect of heme iron is explained by its ability to induce a strong luminal lipid peroxidation leading to the formation of cytotoxic and genotoxic alkenals. The identification of the role of peroxidation opens the door to nutritional prevention by adding antioxidants in the diet or directly in meat products.

INTRODUCTION

En Octobre 2015, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a évalué la cancérogénicité pour l'Homme de la consommation de viandes rouges et de viandes transformées (Bouvard et *al.*, 2015). Le groupe de travail a classé la consommation de viandes rouges comme « probablement cancérigène pour l'Homme » (groupe 2A) et la consommation de viandes transformées comme « cancérigène pour l'Homme » (groupe 1). Cette classification du CIRC décrit la qualité des données scientifiques établissant le lien entre la consommation de

viandes rouges et transformées et risque de cancer, ce qui correspond à une évaluation du danger qui ne donne donc pas d'information sur le risque (probabilité d'apparition), risque qui est quantifié dans les études épidémiologiques citées ci-dessous.

Le CIRC a fondé cette analyse sur des données épidémiologiques et expérimentales importantes montrant une association positive entre la consommation élevée de viandes rouges, viandes transformées et le risque de plusieurs cancers.

I. LA CONSOMMATION DE VIANDES ROUGES ET VIANDES TRANSFORMÉES ET LE RISQUE DE CANCERS : LES ASSOCIATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans les études épidémiologiques centrées sur le lien entre la consommation de produits carnés et le risque de cancer, la viande rouge se réfère à la viande non transformée comme la viande de bœuf, veau, porc, agneau, mouton, cheval, ou viande de chèvre ; et la viande transformée se réfère à la viande (porc, bœuf, mais aussi volaille) qui a été transformée par salaison, séchage, fermentation, fumage, ou tout autre procédé pour rehausser la saveur ou améliorer la conservation.

Les associations entre la consommation de produits carnés et le risque de cancer ont surtout été étudiées dans le cadre des rapports émis par le « World Cancer Research Fund (WCRF) » qui travaille conjointement avec l'« American Institute for Cancer Research (AICR) ». En 1997 puis en 2007, ces deux organisations ont considéré conjointement les liens entre l'alimentation, l'activité physique et le cancer (WCRF/AICR, 2007). Au travers des analyses exhaustives de la littérature et la réalisation de méta-analyses, le WCRF et l'AICR ont proposé des niveaux de preuve pour les liens entre les facteurs nutritionnels, l'activité physique et le risque de tout cancer. La qualification des niveaux de preuve va dans le sens décroissant, d'un niveau « convaincant » pour les résultats les plus solides, à « probable », « suggéré » et « non concluant » pour les associations pour lesquelles il est impossible de conclure avec les données actuelles. Depuis 2010, le WCRF et l'AICR mettent à jour les niveaux de preuve, cancer par cancer, dans le cadre du « Continuous Update Project » (CUP). La mise à jour concernant le cancer du côlon est parue en 2011 (WCRF/AICR, 2011) et la plus récente publiée en avril 2016 concerne le cancer de l'estomac (WCRF/AICR, 2016), après la publication de 10 autres rapports de mise à jour. Au niveau national, ces données ont été récemment mise à jour par l'INCA dans le cadre du rapport « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données » publié en juin 2015 (INCA, 2015).

Pour cette association entre le risque de cancer et la consommation de viandes rouges et/ou transformées, le plus grand nombre de données épidémiologiques concerne le **cancer colorectal**. Les résultats de la méta-analyse réalisée dans le cadre du CUP publié en 2011 (WCRF/AICR, 2011) sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer colorectal. Ces données confirment les résultats présentés dans le rapport de 2007 et le niveau de preuve est classé comme « convaincant », ce qui représente donc le niveau le plus élevé pour le WCRF. Dans la publication du groupe de l'« Imperial College of London » (Chan et *al.*, 2011), sur

laquelle est basé le rapport du WCRF de 2011, 11 études de cohorte ont été incluses dans la méta-analyse. Cette méta-analyse dose-réponse montre une augmentation significative du risque, de 14% pour le cancer colorectal et respectivement de 25% et 31% pour les cancers du côlon et du rectum, associée à la consommation de viandes rouges et transformées (par 100 g consommé par jour). Pour les viandes transformées, cette augmentation est de 18% pour le cancer colorectal par 50 g consommé par jour. Pour les seules viandes rouges, l'augmentation du risque est de 17% pour le cancer colorectal par 100 g consommé par jour. Il est donc avéré que le risque de cancer du côlon d'un gros consommateur de viande rouges et charcuteries est augmenté. Toutefois, cette augmentation de 1,14 fois du risque de cancer colorectal est à comparer à l'augmentation de 10 fois du risque de cancer du poumon chez les fumeurs.

Depuis la publication du groupe de l'« Imperial College of London », une méta-analyse incluant 25 études de cohorte a été publiée (Alexander et *al.*, 2011). Cette publication confirme le niveau « convaincant » du niveau de preuve et montre un risque accru de 12% de cancer colorectal associé à la consommation de viandes rouges (comparaison de la consommation la plus élevée à la consommation la plus faible).

Sur la base de ce niveau de preuve « convaincant », le WCRF associé à l'AICR a établi dès 2007 une recommandation qui a été reprise en 2011 : « *Au niveau individuel, les personnes qui consomment de la viande rouge devraient en consommer moins de 500 g par semaine, et très peu ou pas de viande transformée. Au niveau de la population, la consommation de viande rouge ne devrait pas dépasser 300 g par semaine, avec très peu ou pas de viande transformée* ».

De plus, les méta-analyses publiées dans les rapports du WCRF, suggèrent des relations entre les consommations élevées de viandes et l'augmentation du risque d'autres sites de cancer.

Les méta-analyses sur le lien entre la consommation de viandes rouges et / ou transformées et le **risque de cancer du pancréas** présentées dans le cadre du CUP (WCRF/AICR, 2012) étaient en faveur d'un risque accru. La méta-analyse dose-réponse a montré une augmentation significative du risque chez les hommes de 43% par 100 g consommé par jour de viandes rouges et de 21% par 50 g consommé par jour de viandes transformées. Toutefois, l'augmentation n'a pas été significative chez les femmes. Malgré cet effet important observé chez les hommes, cette

dichotomie entre les hommes et les femmes a été à l'origine de la qualification du niveau de preuve en « suggéré ».

Pour le **cancer de l'œsophage**, s'il n'y a pas eu de méta-analyse conduite par le WCRF en 2007, une association positive avec un niveau de preuve « suggéré » avait été proposée pour la consommation de viandes rouges et charcuteries, sur la base d'études cas-témoin. Plusieurs méta-analyses ont été conduites depuis et ont observé des effets contradictoires. Pour la consommation de viandes rouges, la méta-analyse dose-réponse de Huang et *al.* (Huang et *al.*, 2013) a démontré une augmentation significative du risque de 45% par 100 g consommé par jour. Salehi et *al.* ont observé une augmentation significative de 32% pour 100 g/j (Salehi et *al.*, 2013). Pour les viandes transformées, la méta-analyse dose-réponse (50 g/j) de Salehi et *al.* (8 études cas-témoins) a établi une augmentation significative du risque de 57% (Salehi et *al.*, 2013), et Huang et *al.* ont évalué une augmentation significative de 41% (Huang et *al.*, 2013). La méta-analyse de Choi (Choi et *al.*, 2013) n'a par contre observé aucun effet associé à la consommation de viandes rouges et/ou de viandes transformées.

Les résultats de la méta-analyse sur le lien entre la consommation de viandes transformées et le risque de

cancer de l'estomac présentés dans le rapport WCRF 2007 sont en faveur d'un risque accru avec un niveau de preuve "suggéré". La méta-analyse dose-réponse a montré une augmentation significative du risque de 13% par 20 g de viandes transformées consommées/jour (WCRF/AICR, 2007).

En outre dans le rapport du WCRF de 2007, un risque accru du **cancer du poumon** a été associé à la consommation de viandes rouges et de viandes transformées (WCRF/AICR, 2007), avec un niveau de preuve qui a été qualifié de « suggéré ». Cette donnée a été confirmée par une méta-analyse plus récente (Yang et *al.*, 2012) qui montre une augmentation significative de 34% associée à la consommation de viandes rouges (comparaison de la consommation la plus élevée à la consommation la plus faible). Dans cette méta-analyse, la consommation de viandes transformées ne modifie pas le risque de cancer du poumon.

Enfin, dans les rapports de 2013 et 2014, le WCRF considère comme « non concluant » le niveau de preuve relatif à la relation entre la consommation de produits carnés et le risque de **cancer de l'endomètre** (WCRF/AICR, 2013) et le risque de cancer **des ovaires** (WCRF/AICR, 2014).

II. IDENTIFICATION DE L'AGENT IMPLIQUÉ DANS LE RISQUE DE CANCER COLORECTAL

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer le lien entre viandes rouges, viandes transformées et cancer colorectal. Ces hypothèses ont principalement impliqué plusieurs composés des viandes : les graisses, les protéines, le fer héminique, les composés N-

Nitrosés (NOCs), et les composés mutagènes formés pendant la cuisson à haute température comme les amines hétérocycliques (AHC) ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

II.1. Les graisses et les protéines

Si ces deux hypothèses ont été largement étudiées au niveau expérimental, des données épidémiologiques relativement récentes ont permis d'en limiter la portée. En effet pour les graisses, si les études expérimentales avec des modèles animaux semblent convaincantes, une méta-analyse de 2009 n'a montré aucune association entre l'apport en graisses du régime et le risque de cancer colorectal (Alexander et *al.*, 2009). Depuis, une étude épidémiologique (Sun et *al.*, 2012) a confirmé cette absence d'association, suggérant que le rôle des graisses semble limité.

Concernant les protéines, les résultats sur les modèles animaux restent controversés et la méta-analyse d'Alexander et *al.* (2009) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer colorectal avec les protéines animales. De plus, deux études cas-témoins plus récentes ont montré une protection de l'apport de protéines animales quant au risque de cancer du côlon (Sun et *al.*, 2012 ; Williams et *al.*, 2010). L'ensemble de ces données permet de proposer que le rôle des protéines soit aussi limité.

II.2. Les composés formés pendant la cuisson et composés N-nitrosés

Certains modes de cuisson des viandes à haute température génèrent la formation d'AHC et d'HAP, qui sont hautement cancérigènes dans les modèles animaux (Sugimura et *al.*, 2004). Parmi les AHC, le PhIP (2-amino-1-méthyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine) et le MeIQx (2-amino-3,8 diméthylimidazo [4,5-f]quinoxaline) font partis des AHC les plus abondants dans les viandes (Jagerstad et Skog, 1991). Au niveau épidémiologique, des études démontrent une association positive entre les AHC et le cancer colorectal (Cross et *al.*, 2010) tandis que d'autres ne montrent pas d'effet (Ollberding et *al.*, 2012) ou des effets contradictoires (Abid et *al.*, 2014).

Concernant les HAP, le plus délétère dans les modèles animaux semble être le BaP (benzo[a]pyrène). Au niveau épidémiologique, l'étude d'Abid et *al.* a montré que le BaP était associé aux adénomes colorectaux mais pas aux carcinomes (Abid et *al.*, 2014) et l'étude de Tabatabaei et *al.*

a montré une absence d'association entre le BaP et le risque de cancer colorectal (Tabatabaei et *al.*, 2010).

Les NOCs sont issus des réactions de nitrosations (ajout d'ions nitrosonium NO^+ sur une amine ou une amide formant, respectivement, des nitrosamines ou des nitrosamides) et des réactions de nitrosylation (ajout d'un ion nitrosyl NO^+ sur des métaux ou des groupements thiols, menant à la formation de S-nitrosothiols, ou de fer nitrosylé), toutes deux favorisées par les nitrites d'origine alimentaire. Même si la plupart des molécules formées par les réactions de nitrosation et de nitrosylation sont considérées comme cancérigènes, la cancérogénicité des NOCs endogènes formés dans l'intestin après consommation de viande est inconnue. Parnaud et *al.* n'avaient trouvé aucune initiation ou promotion de lésions préneoplasiques par les NOCs dans le côlon des rats nourris avec un régime alimentaire à base de lard (Parnaud et *al.*, 1998). Kunhle &

Bingham ont proposé que le fer nitrosylé, un NOC fortement produit au niveau luminal, lors de la consommation de viande pourrait contribuer au potentiel cancérigène des viandes rouges et charcuteries (Kuhnle and Bingham, 2007). Toutefois, dans un commentaire sur l'article de Kuhnle & Bingham, Hogg proposait à l'inverse que la séquestration du « potentiel de nitrosation » par ce fer nitrosylé soit un mécanisme de protection qui limiterait la formation de

II.3. Rôle central du fer héminique et de la peroxydation lipidique

La dernière hypothèse, qui est proposée pour expliquer la promotion de la cancérogénèse colorectale par les viandes rouges et transformées, implique le fer héminique. Le fer héminique est formé d'un noyau porphyrine contenant un atome de fer (Fe^{2+}). C'est un élément constitutif de l'hémoglobine et de la myoglobine. La capacité de l'atome de fer à changer d'état d'oxydation en fait un catalyseur biologique polyvalent qui peut être impliqué dans les réactions d'oxydation dont celle des lipides. Les premières études expérimentales dans les modèles animaux sur le lien entre le fer héminique et la promotion de la carcinogénèse colorectale ont été faite avec des molécules purifiées : l'hémoglobine (hémoprotéine) ou de l'hémine (fer héminique avec un atome de chlore en axial). En 1998, Sawa et al. ont alimenté des rats initiés au N-nitroso-N-méthylurée avec un régime enrichi avec 3% d'hémoglobine (mimant une très forte consommation de viandes rouges, supérieure à la consommation humaine). Ils ont observé une augmentation de l'incidence tumorale chez le rat traité avec le régime riche en hémoglobine (Sawa et al., 1998). Les travaux de Pierre et al. ont montré qu'un régime riche en hémoglobine (2,5%) ou en viandes rouges (60% du régime) augmentait le nombre de foyers de cryptes aberrantes (ACF) et de foyers déplétés en mucine (MDF), deux types de lésions précancéreuses, chez des rats dont la carcinogénèse avait été initiée par l'azoxyméthane (AOM) (Pierre et al., 2004; Pierre et al., 2003). Une promotion dose dépendante de la taille des ACF par un régime riche en hémine a aussi été mise en évidence chez les rats traités à l'AOM (Pierre et al., 2003). Enfin, un régime riche en hémoglobine (2,5%) augmente la surface tumorale chez les souris *Min* qui présentent une mutation au niveau du gène *Adenomatous Polyposis Coli (Apc)*, un gène muté dans la majorité des cas de cancer chez l'homme (Bastide et al., 2015).

Toutefois, ces études ne permettent pas de déterminer précisément l'importance du fer héminique dans l'effet promoteur des viandes. En effet, comme indiqué ci-dessus, ces trois hypothèses (fer héminique, HCA et NOCs) sont largement étudiées, mais de manière indépendante. Aucune étude n'avait essayé de déterminer le poids de chacune de ces hypothèses et de leur association dans une même étude. Bastide et al. (Bastide et al., 2015), grâce à un protocole expérimental factoriel *in vivo*, ont récemment déterminé que le fer héminique est l'agent central pour expliquer l'effet promoteur des viandes, sans effets additifs ou synergiques des AHC (Phip et MeIQx) ou des NOCs. Cette étude ne conclut pas à une absence de risque associé à l'exposition aux HCA, HAP ou NOCs mais permet de conclure que dans le risque associé à la consommation de produits carnés, l'élément central est le fer héminique. Il est proposé que cet effet promoteur du fer héminique soit avant tout expliqué par sa forte capacité à induire la formation luminale d'aldéhydes cytotoxiques et génotoxiques pour les cellules épithéliales coliques, ces aldéhydes étant les produits terminaux de la peroxydation des acides gras polyinsaturés. Les aldéhydes, ou leurs métabolites, ont été trouvés en

lésions à l'ADN (Hogg, 2007). En 2014, Zhu et al. ont montré, dans une étude cas-témoin, une association significative entre les NOCs et le risque de cancer colorectal et plus particulièrement le risque de cancer du rectum (Zhu et al., 2014). Par contre, Dellavalle et al. n'ont pas observé d'association significative entre la consommation de nitrites et de nitrates et le risque de cancer colorectal (Dellavalle et al., 2014).

quantité importante dans les fèces (HNE, TBARs) ou l'urine d'animaux ou d'humains (le 1,4-dihydroxynonane mercapturic acid : DHN-MA) recevant une alimentation riche en fer héminique (Gasc et al., 2007; Pierre et al., 2006; Pierre et al., 2007). Parmi les aldéhydes impliqués, les alcénals (les aldéhydes qui portent une double liaison entre le carbone 2 et 3) comme le 4-hydroxynonanal (HNE) sont d'un intérêt particulier en raison de leur réactivité envers les macromolécules cellulaires, tel que l'ADN et les protéines (Esterbauer et al., 1991). Ces alcénals sont capables de faire des adduits covalents à l'ADN (Chung et al., 1996), ces adduits exocycliques contribuant à une part importante des dommages à l'ADN (Winczura et al., 2012). A côté de l'ADN, les alcénals peuvent établir des liaisons covalentes avec des protéines et ainsi modifier leur fonction.

Les études *in vitro* ont montré que la mutation du gène *Apc*, un événement initiateur de la majorité des cancers chez l'homme, rend les cellules épithéliales coliques fortement résistantes, en comparaison aux cellules normales, à la cytotoxicité induite par le HNE et le 4-hydroxyhexanal (Bastide et al., 2015 ; Pierre et al., 2007). Ces travaux permettent de proposer que ces alcénals induisent une sélection (au sens sélection Darwinienne) des cellules préneoplasiques au détriment des cellules normales, favorisant ainsi la promotion de la carcinogénèse. Cet avantage sélectif est expliqué par une meilleure capacité de métabolisation des alcénals par les cellules préneoplasiques (Baradat et al., 2011). Ceci est expliqué pour tout ou partie par une sur-activation de la voie de défense cellulaire Nrf2/ARE dans ces cellules préneoplasiques (Surya et al., 2016).

Ces études *in vivo* ont permis d'identifier des biomarqueurs, dans les biofluides, de l'effet promoteur du fer héminique: le DHN-MA qui est le métabolite urinaire du HNE (Pierre et al., 2006), l'activité cytotoxique des eaux fécales, la peroxydation lipidique des eaux fécales (Pierre et al., 2008). Grâce à ces biomarqueurs, il a pu être vérifié que leur augmentation observée dans les modèles animaux suite à la consommation de fer héminique (1 à 2,5% d'hémoglobine) et/ou viande riche en fer héminique (45 à 60% du régime) était aussi observée chez des volontaires sains dès 4 jours de consommation de viande riche en fer héminique (180g/j pendant 4 jours) (Pierre et al., 2013). Enfin, les approches épidémiologiques ont permis de confirmer l'effet promoteur du fer héminique chez l'Homme. La méta-analyse de Bastide et al. (Bastide et al., 2011) a permis de démontrer une association positive entre consommation de fer héminique et le risque de cancer du côlon avec une augmentation significative de 18% pour les plus gros consommateurs. Une étude récente sur la cohorte E3N (cohorte prospective portant sur environ 100 000 femmes volontaires françaises nées entre 1925 et 1950 et suivies par des questionnaires alimentaires depuis 1990) a observé que la consommation de fer héminique est effectivement associée à un risque d'adénomes coliques augmenté de 36% (Bastide et al., 2016).

III. PREVENTION NUTRITIONNELLE DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL

Une fois ce lien proposé entre le fer héminique / la peroxydation lipidique endogène et la promotion de la carcinogénèse colorectale par les consommations élevées de viandes rouges ou transformées, un levier de prévention nutritionnelle apparaît possible. En effet, il semble plausible de limiter cet effet promoteur en limitant la peroxydation luminale hème-induite. Dans ce sens, les travaux de Pierre et al. ont permis de démontrer que l'ajout de sel de calcium (le calcium phosphate et le carbonate de calcium chélatent le fer héminique *in vitro* et dans la lumière colique) ou d'antioxydants (vitamine E par exemple) dans le régime des rongeurs était suffisant pour limiter la peroxydation luminale hème-induite et par conséquent l'effet promoteur du fer héminique sous forme d'hémoglobine (Pierre et al., 2003) ou l'effet promoteur de la viande bovine (Pierre et al., 2008) et de la viande transformée (Pierre et al., 2013; Santarelli et al., 2013). Si avec ces travaux en modèle animal, il est ainsi bien établi que la supplémentation du régime alimentaire peut être efficace pour limiter l'effet promoteur, elle s'apparente à terme à l'établissement d'une nouvelle recommandation du type « Mangez un produit laitier riche en calcium ou un produit riche en antioxydant lors de la consommation de viandes rouges et/ou charcuteries ». Toutefois, le risque de séquestration du fer par le calcium et le risque d'inégalité face aux messages nutritionnels impose de chercher une solution alternative. En effet, les travaux de sociologues comme Aston et al. (Aston et al., 2001) et de Darmon & Drewnowski (Darmon and Drewnowski, 2008)

montrent clairement qu'il y a de grosses inégalités face à des messages de recommandation nutritionnelle avec par exemple une faible réceptivité des consommateurs des classes sociales inférieures à ces messages. Pour pallier cette inégalité face aux recommandations, la modification des produits carnés mis sur le marché a été testée afin d'atteindre l'ensemble des consommateurs sans être impacté par le biais de la réceptivité de la recommandation. Ces travaux ont permis de démontrer que l'ajout de vitamine E (acétate de D-alpha-tocophérol à raison de 0,5g par kilo de charcuterie) pendant la fabrication de la viande transformée était suffisant pour limiter son effet promoteur de la carcinogénèse chez le rat traité à l'AOM (Pierre et al., 2013). Pour valider l'hypothèse "protection par la limitation de la peroxydation lipidique" chez l'Homme, deux niveaux de vérification ont été mis en place : vérification au niveau de la modulation des biomarqueurs fécaux et urinaires chez des volontaires sains et vérification au sein de la cohorte E3N. Chez les volontaires sains, ces travaux ont permis de démontrer que l'ajout de vitamine E (0,5g/kg de jambon, soit un apport quotidien de 80 mg/jour pour les volontaires sains) dans la charcuterie pendant sa fabrication était suffisant pour limiter, comme chez le rat, la peroxydation lipidique luminale au niveau du côlon (Pierre et al., 2013). Enfin, les travaux récents sur la cohorte E3N ont permis de démontrer qu'un statut antioxydant élevé du régime va protéger contre l'association positive entre le fer héminique et le risque d'adénomes coliques (Bastide et al., 2016).

CONCLUSION

L'ensemble de ces données épidémiologiques et expérimentales est à l'origine du classement du CIRC d'octobre 2015. Les données épidémiologiques ont permis de proposer cette association positive au niveau de l'aliment et les études expérimentales ont permis d'identifier le rôle central du couple fer héminique/péroxydation lipidique endogène, d'établir une hypothèse mécanistique basée sur

une sélection darwinienne des cellules précancéreuses et de proposer deux possibles stratégies nutritionnelles de prévention (modification du régime ou modification des produits mis sur le marché) basées sur la limitation de la peroxydation lipidique luminale qu'il faut désormais valider à plus grande échelle.

Références :

- Abid Z., A.J. C., R. S. (2014). Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr* 100:386S-393S.
- Alexander D.D., Cushing C.A., Lowe K.A., Scurman B., Roberts M.A. (2009). Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 89 1402-9.
- Alexander D.D., Weed D.L., Cushing C.A., Lowe K.A. (2011). Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 20:293-307.
- Aston L.M., Smith J.N., Powles J.W. (2001). Meat intake in Britain in relation to other dietary components and to demographic and risk factor variables: analyses based on the National Diet and Nutrition Survey of 2000/2001. *J Hum Nutr Diet* 26:96-106.
- Baradat M., Jouanin I., Dalleau S., Taché S., Gieules M., Debrauwer L., Canlet C., Huc L., Dupuy J., Pierre F.H., Guéraud F. (2011). 4-Hydroxy-2(E)-Nonenal Metabolism Differs in Apc(+/+) Cells and in Apc(Min/+) Cells: It May Explain Colon Cancer Promotion by Heme Iron. *Chemical Research in Toxicology* 24:1984-93
- Bastide N., Morois S., Cadeau C., Kangas S., Serafini M., Gusto G., Dossus L., Pierre F.H., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C. (2016). Heme Iron Intake, Dietary Antioxidant Capacity, and Risk of Colorectal Adenomas in a Large Cohort Study of French Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25:640-7.
- Bastide N.M., Chenni F., Audebert M., Santarelli R.L., Taché S., Naud N., Baradat M., Jouanin I., Surya R., Hobbs D.A., Kuhnle G.G., Raymond-Letron I., Guéraud F., Corpet D.E., Pierre F.H. (2015). A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Res* 75:870-9.
- Bastide N.M., Pierre F.H.F., Corpet D.E. (2011). Heme Iron from Meat and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis and a Review of the Mechanisms Involved. *Cancer Prev Res* 4:177-84.
- Bouvard V., Loomis D., Guyton K.Z., Grosse Y., Ghissassi F.E., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Mattock H., Straif K. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 16:1599-1600.
- Chan D.S.M., Lau R., Aune D., Vieira R., Greenwood D.C., Kampman E., Norat T. (2011). Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Plos One* 6:e20456.
- Choi Y., Song S., Song Y., Lee J.E. (2013). Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 19:1020-9.

Chung F.L., Chen H.J., Nath R.G. (1996). Lipid Peroxidation as a Potential Endogenous Source for the Formation of Exocyclic DNA Adducts. *Carcinogenesis* 17:2105–11.

Cross A., Ferrucci L.M., Risch A., Graubard B.I., Ward M.H., Park Y., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Sinha R. (2010). A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res.* 70:2406-14.

Darmon N., Drewnowski A. (2008). Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr* 87:1107–17.

Dellavalle C.T., Xiao Q., Yang G., Shu X.O., Aschebrook-Kilfoy B., Zheng W., Lan Li H., Ji B.T., Rothman N., Chow W.H., Gao Y.T., Ward M.H. (2014). Dietary nitrate and nitrite intake and risk of colorectal cancer in the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 134:2917-26.

Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. (1991). Chemistry and Biochemistry of 4-Hydroxynonenal, Malonaldehyde and Related Aldehydes. *Free Radical Biology & Medicine* 11:81–128.

Gasc N., Taché S., Rathahao E., Bertrand-Michel J., Roques V., Guéraud F. (2007). 4-hydroxynonenal in foodstuffs: heme concentration, fatty acid composition and freeze-drying are determining factors. *Redox Rep.* 12:40-4.

Hogg N. (2007). Red meat and colon cancer: heme proteins and nitrite in the gut. A commentary on "diet-induced endogenous formation of nitroso compounds in the GI tract. *Free Radic Biol Med* 43:1037-9.

Huang W., Han Y., Xu J., Zhu W., Li Z. (2013). Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 24:193-201.

INCA. (2015). Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données. Collection État des lieux et des connaissances.

Jagerstad M., Skog K. (1991). Formation of meat mutagens. *Adv Exp Med Biol* 289:83-105.

Kuhnle G.G., Bingham S.A. (2007). Dietary meat, endogenous nitrosation and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans* 35:1355-7.

Ollberding N.J., R. W.L., E. H.B., N. K.L., Marchand L. L. (2012). Meat consumption, heterocyclic amines and colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 7:E1125-33.

Parnaud G., Peiffer G., Taché S., Corpet D.E. (1998). Effect of meat (beef, chicken, and bacon) on rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 32:165-73.

Pierre F., Freeman A., Tache S., Van der Meer R., Corpet D.E. (2004). Beef meat and blood sausage promote the formation of azoxymethane-induced mucin depleted foci and aberrant crypt foci in rat colons. *J Nutr* 134:2711-6.

Pierre F., Peiro G., Taché S., Cross A.J., Bingham S.A., Gasc N., Gottardi G., Corpet D.E., Guéraud F. (2006). New Marker of Colon Cancer Risk Associated with Heme Intake: 1,4-Dihydroxynonane Mercapturic Acid. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 15:2274–9.

Pierre F., Santarelli R., Taché S., Guéraud F., Corpet D.E. (2008). Beef meat promotion of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis biomarkers is suppressed by dietary calcium. *Br J Nutr* 99:1000-6.

Pierre F., Tache S., Guéraud F., Rerole A.L., M.-L. J., Petit C. (2007). Apc Mutation Induces Resistance of Colonic Cells to Lipoperoxide-Triggered Apoptosis Induced by Faecal Water from Haem-Fed Rats. *Carcinogenesis* 28:321–7.

Pierre F., Tache S., Petit C.R., R. V.d.M., Corpet D.E. (2003). Meat and cancer: haemoglobin and haemin in a low-calcium diet promote colorectal carcinogenesis at the aberrant crypt stage in rats. *Carcinogenesis* 24:1683-90.

Pierre F.H., Martin O.C., Santarelli R.L., Tache S., Naud N., Gueraud F., Audebert M., Dupuy J., Meunier N., Attaix D., Vendevre J.L., Mirvish S.S., Kuhnle G.C., Cano N., Corpet D.E. (2013). Calcium and alpha-tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 98: 1255-62.

Salehi M., Moradi-Lakeh M., Salehi M.H., Nojomi M., Kolahdooz F. (2013). Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition Reviews* 71:257-67.

Santarelli R.L., Naud N., Taché S., Guéraud F., Vendevre J.L., Zhou L., Anwar M.M., Mirvish S.S., Corpet D.E., Pierre F.H. (2013). Calcium inhibits promotion by hot dog of 1,2-dimethylhydrazine-induced mucin-depleted foci in rat colon. *Int J Cancer* 133:2533-41.

Sawa T., Akaike T., Kida K., Fukushima Y., Takagi K., Maeda H. (1998). Lipid peroxy radicals from oxidized oils and heme-iron: implication of a high-fat diet in colon carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:1007-12.

Sugimura T., K., Wakabayashi H., M. N., M. N. (2004). Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci* 95:290-9.

Sun Z., Liu L., Wang P.P., Roebroth B., Zhao J., Dicks E.e.a. (2012). Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Nutr J.* 11:18.

Surya R., Héliers-Toussaint C., Martin O.C., Gauthier T., Guéraud F., Taché S., Naud N., Jouanin I., Chantelauze C., Durand D., Joly C., Pujos-Guillot E., Pierre F.H., Huc L. (2016). Red meat and colorectal cancer: Nrf2-dependent antioxidant response contributes to the resistance of preneoplastic colon cells to fecal water of hemoglobin- and beef-fed rats. *Carcinogenesis* 37:635-45.

Tabatabaei S.M., S. H.J., W. K.M., L. F. (2010). Dietary benzo[a]pyrene intake from meat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:3182-4.

WCRF/AICR. (2007). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.

WCRF/AICR. (2011). Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer.

WCRF/AICR. (2012). Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Pancreatic Cancer.

WCRF/AICR. (2013). Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Endometrial Cancer.

WCRF/AICR. (2014). Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Ovarian Cancer.

WCRF/AICR. (2016). Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Stomach Cancer.

Williams C.D., Satia J.A., Adair L.S., Stevens J., Galanko J. (2010). Associations of red meat, fat, and protein intake with distal colorectal cancer risk. *Nutr Cancer* 62:701-9.

Winczura A., Zdżalik D., Tudek B. (2012). Damage of DNA and Proteins by Major Lipid Peroxidation Products in Genome Stability. *Free Radical Research* 46:442–59.

Yang W.S., Wong M.Y., Vogtmann E., Tang R.Q., Xie L., Yang Y.S., Wu Q.J., Zhang W., Xiang Y.B. (2012). Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. *Annals of Oncology* 23:3163-70.

Zhu Y., Wang P.P., Zhao J., Green R., Sun Z., Roebathan B., Squires J., Buehler S., Dicks E., Cotterchio M., Campbell P.T., Jain M., Parfrey P.S., McLaughlin J.R. (2014). Dietary N-nitroso compounds and risk of colorectal cancer: a case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Br J Nutr* 111:1109-17.

