



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I
U.F.R. D'ODONTOLOGIE**

Année 2018

THESE N° 2018 LYO 1D 066

**T H E S E
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le : 21 Décembre 2018

par

CARBONNE JONATHAN

Né le 12 Novembre 1991, à Bourg Saint Maurice (73)

FACTEURS DE PROTECTION ET DE SURVIE À UN CANCER

JURY

Monsieur le Professeur	ROBIN Olivier	Président
<u>Madame la Docteur</u>	<u>CHAUX Anne-Gaëlle</u>	<u>Assesseur</u>
Monsieur le Docteur	VILLAT Cyril	Assesseur
Madame la Docteur	DESOUTTER Aline	Assesseur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Professeur F. FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur H. BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Professeur D. REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche du Conseil Académique	M. F. VALLEE
Vice-Président de la Commission Formation Vie Universitaire du Conseil Académique	M. le Professeur P. CHEVALIER

SECTEUR SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directrice par intérim: Mme. la Professeure D. SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT, Maître de Conférences
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme la Professeure A.M. SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI, Maître de Conférences
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE, Professeur Agrégé
Institut Universitaire de Technologie Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Polytechnique Universitaire de l'Université Lyon 1	Directeur : M. E. PERRIN
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE, Maître de Conférences
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme la Professeure I. DANIEL
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT

FACULTE D'ODONTOLOGIE DE LYON

Doyenne par intérim : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités

Vice-Doyen : M. Stéphane VIENNOT, Maître de Conférences

SOUS-SECTION 56-01 :

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités :

M. Jean-Jacques MORRIER

Maître de Conférences :

M. Jean-Pierre DUPREZ, Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY,

Maître de Conférences Associée

Mme Claire PERNIER,
Mme Christine KHOURY

SOUS-SECTION 56-02 :

PREVENTION - EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE LA SANTE - ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités

M. Denis BOURGEOIS

Maître de Conférences

M. Bruno COMTE

Maître de Conférences Associé

M. Laurent LAFOREST

SOUS-SECTION 57-01 :

CHIRURGIE ORALE – PARODONTOLOGIE – BIOLOGIE ORALE

Professeur des Universités :

M. J. Christophe FARGES

Maîtres de Conférences :

Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD, M. Thomas FORTIN,
Mme Kerstin GRITSCH, M. Arnaud LAFON, M. Philippe RODIER,
Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, M. François VIRARD

SOUS-SECTION 58-01 :

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESE, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeurs des Universités :

M. Pierre FARGE, Mme Brigitte GROSGOGEAT,
M. Jean-Christophe MAURIN, Mme Catherine MILLET, M. Olivier ROBIN,
Mme Dominique SEUX,

Maîtres de Conférences :

M. Maxime DUCRET, M. Patrick EXBRAYAT, M. Christophe JEANNIN,
M. Renaud NOHARET, M. Thierry SELLI, Mme Sophie VEYRE-GOULET,
M. Stéphane VIENNOT, M. Gilbert VIGUIE, M. Cyril VILLAT,

Maîtres de Conférences Associés

M. Hazem ABOUELLEIL,

SECTION 87 :

SCIENCES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES ET CLINIQUES

Maître de Conférences

Mme Florence CARROUEL

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur ROBIN Olivier

Professeur des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur d'Etat en Odontologie

Doyen Honoraire de l'UFR d'Odontologie de Lyon

Habilité à Diriger des Recherches

Responsable de la sous-section « Biomatériaux, Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biophysique et Radiologie »

- Je souhaiterais vous remercier de me faire l'honneur de juger mon travail. Également pour toujours avoir fait preuve de bienveillance, et d'attention. Votre disponibilité pour répondre aux étudiants est une qualité indéniable. -

A notre maître, juge et directrice de thèse,

Madame la Docteur CHAUX Anne-Gaëlle

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Ancien Interne en Odontologie
Docteur de l'Université Grenoble 1

- Ces quelques lignes pour vous remercier : Tout d'abord, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse (même si c'était sous l'influence de «mes yeux de chat») mais également pour vos nombreuses lectures de mon manuscrit, pour votre patience. Votre pédagogie est au service de la qualité de votre enseignement. Vous m'avez permis d'emmener ce travail jusqu'au bout. -

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur VILLAT Cyril

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Ancien Interne en Odontologie
Docteur de l'Ecole Centrale Paris

- Je souhaiterais vous remercier pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre sympathie et vos conseils lors de mes vacations ont rendu cet apprentissage agréable. Je vous remercie pour votre présence à ma soutenance. Ce travail vous exprime toute mon estime et mon profond respect. -

A notre maître et juge,

Madame la Docteur DESOUTTER Aline

Chargée d'enseignement vacataire
Ancien Maître de Conférences Associée à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Ancien Assistant hospitalo-universitaire au CSERD de Lyon
Ancien Interne en Odontologie
Docteur en Chirurgie Dentaire
Praticien de centre de lutte contre le cancer
Praticien hospitalier contractuel

- Ces quelques lignes pour vous remercier de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Les modifications que vous m'avez proposées ont permis d'améliorer notablement la qualité de ce manuscrit. Je vous remercie également pour votre bienveillance et votre sympathie. Vous m'avez donné confiance pour la soutenance. -

1.	INTRODUCTION	4
2.	DÉVELOPPEMENT DU CANCER.....	5
2.1	GÉNÉRALITÉS : (7).....	5
3.1	ÉVOLUTION D'UNE TUMEUR ET MÉCANISMES	6
3.1.1	Des mutations multi étapes.....	6
3.1.2	Équilibre	7
3.1.3	Génétique du cancer	9
3.1.4	Oncogènes.....	10
3.1.5	Gènes suppresseurs de tumeur	10
3.	FACTEURS EXTERNES.....	11
3.1	ENVIRONNEMENT : LA VITAMINE D	11
3.2	MODE DE VIE : HPV.....	15
3.3	MODE DE VIE : LE SPORT.....	18
4.	ALIMENTATION	21
4.1	CURCUMINE	21
4.1.1	Définition.....	21
4.1.2	Utilisations	21
4.1.3	Indications	22
4.1.4	Les effets du curcuma sur les HNSCCs.....	23
4.1.4.1	Études in vitro	23
4.1.4.2	Études in vivo.....	24
4.2	FRUITS ROUGES	27
4.3	RÉGIME VÉGÉTARIEN ET VÉGÉTALIEN	29
5.	LE JEÛNE.....	33
5.1	LA RESTRICTION CALORIQUE.....	33
5.2	LE RÉGIME CÉTOGÈNE (KD)	34
5.3	LE JEÛNE INTERMITTENT	34
6.	CONCLUSION	36
7.	GLOSSAIRE.....	38
8.	BIBLIOGRAPHIE	40

1. Introduction

Dans le monde en 2017, 33 millions de patients étaient atteints d'un cancer avec 18,6 millions de nouveaux cas déclarés. (1) Cette maladie est la deuxième cause de décès dans le monde avec environ 9,6 millions de morts en 2018. (2)

Sur ce graphique, on peut observer l'incidence des cancers en France en 2012. Les organes les plus souvent atteints sont la prostate, le colon-rectum et les poumons pour l'homme ; pour la femme s'ajoute celui du sein. (figure 1)

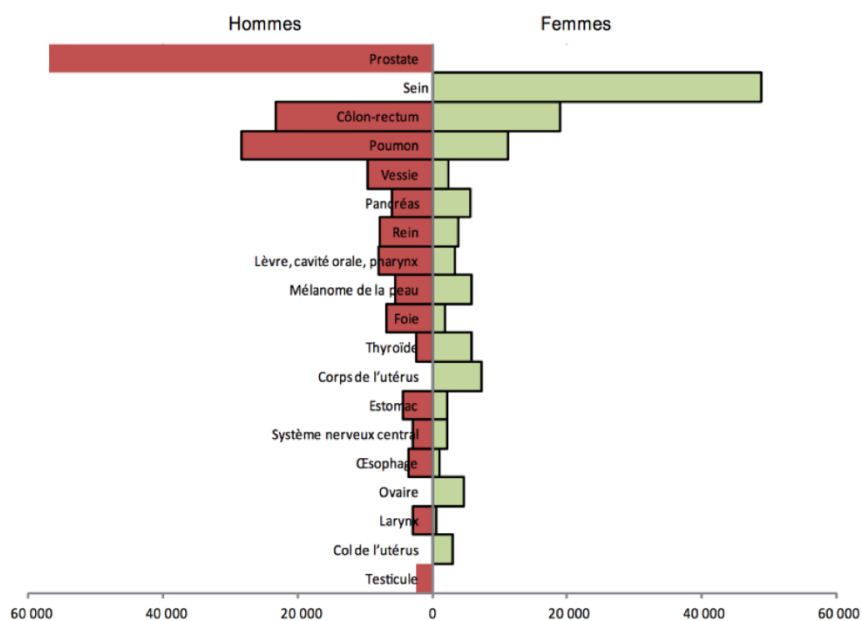


Figure 1 : Graphique représentant le classement des cancers par incidence estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le sexe – (3)

En ce qui concerne la France, en 2017, 399 500 ont été diagnostiqués (214 000 hommes et 185 500 femmes). (4) Le taux de mortalité par cancer baisse régulièrement avec les avancées médicales. Les facteurs de risque sont bien connus : tabac, alcool, obésité. D'autres sont liés à l'environnement : pollution, radon, UV... (5)

Le carcinome épidermoïde* de la tête et du cou (HNSCC*) est la sixième forme de cancer la plus répandue dans le monde et représente environ 5% de tous les cancers diagnostiqués chaque année aux États-Unis (6) Chaque année, plus de 30 000 cas de cancer de la bouche et du pharynx sont diagnostiqués et plus de 8 000 personnes meurent de la maladie.

2. Développement du Cancer

2.1 Généralités : (7)

Le processus de cancérisation commence par la phase d'initiation. Une cellule cancéreuse est une cellule qui échappe aux règles normales imposées aux autres cellules. La cellule ne répond plus à la régulation du système immunitaire. Elle peut alors se multiplier indéfiniment à l'aide de différents mécanismes. Les cellules cancéreuses forment alors une masse dangereuse pour l'organisme qui ne répond plus au système immunitaire. Les cellules échappent aux mécanismes d'apoptose.

Le développement du cancer passe en phase de promotion. Lorsque la taille de la tumeur est suffisante, le centre de la tumeur devient alors hypoxique. La concentration en oxygène est trop peu élevée pour les cellules en son centre. Les cellules vont alors sécréter des molécules pour provoquer l'angiogenèse. Le développement du cancer vient de passer la phase de progression et va passer en phase métastatique.

La croissance reprend. C'est ensuite le processus métastatique qui se met en place. De petits amas de cellules cancéreuses vont se détacher et franchir la barrière formée par les tissus adjacents. Ces embolus néoplasiques sont alors libres de pénétrer la circulation sanguine. Si les mécanismes de protection échouent, la métastase va alors pouvoir se fixer sur d'autres tissus de l'organisme à distance de la tumeur « mère ». Les métastases vont croître et le cycle se répéter.

Une cellule cancéreuse est capable de se diviser en continu. Elles sont regroupées et forment une masse anarchique. La cellule perd les caractéristiques normales qu'elle avait au sein du tissu pour en acquérir de nouvelles. Elle est de taille plus importante et possède une activité cellulaire intense. Le système immunitaire sain est parfaitement apte à contrôler ces anomalies. On parle de cancer lorsqu'il existe une défaillance de la réponse immunitaire et que la taille de la tumeur devient importante. (figure 2)

3.1 Évolution d'une tumeur et Mécanismes

3.1.1 Des mutations multi étapes

Un cancer est formé de cellules dont la constitution et le comportement sont anormaux. Pour arriver au stade de tumeur, une suite d'étapes est nécessaire. Une lésion bénigne va évoluer à cause de l'altération consécutive de gènes responsables de la multiplication des cellules, ainsi qu'à cause de l'apoptose ou encore le maintien du patrimoine génétique. (8)

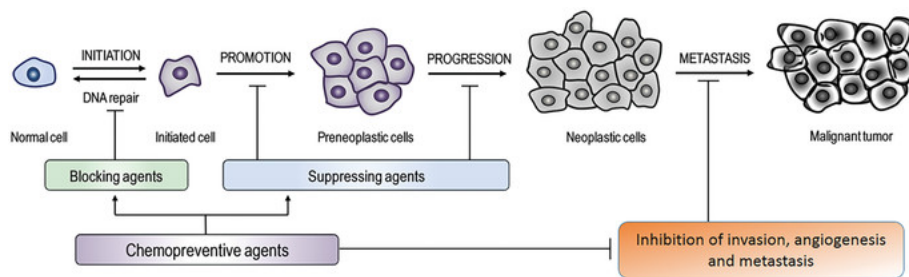


Figure 2 : Schéma des étapes et acteurs menant une cellule normale à devenir une tumeur maligne – (9)

Les tumeurs sont dites monoclonales, c'est-à-dire qu'elles viennent toutes d'une seule et même cellule. Cette période de latence peut être longue car par exemple, pour le cancer de la peau, elle peut s'étendre de la première exposition prolongée au soleil dans l'enfance jusqu'à ce que le cancer survienne. C'est le résultat d'une lente succession de générations de cellules. (10)

Un peu avant les années 80, la théorie d'un processus multi étapes est apparue. Certaines molécules peuvent engendrer un cancer à elles seules, elles sont appelées des « cancérogènes complets ». Il existe également des substances initiatrices responsables des premières lésions de l'ADN. Ce sont souvent des molécules qui incitent les cellules à la prolifération. La tumorigénèse comprend plusieurs phases dont l'initiation (les dégâts aux cellules) ; la 'division' (la croissance s'accélère) suivie de la 'progression'. (11)

En 1988, Vogelstein a établi avec précision les étapes successives et nécessaires à l'apparition d'un cancer colorectal. (12) Cette étude sert de modèle pour illustrer la cancérogénèse. (figure 3)

Un oncogène est d'après le Larousse « Un gène (...) localisé dans une cellule de l'organisme et favorisant la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. » (13) La cellule subit des mutations génétiques responsables de l'activation d'oncogènes et la perte d'information génétique notamment aux locus des gènes suppresseurs de tumeurs. Ces modifications affectent uniquement les cellules filles, les cellules voisines sont saines. (12)

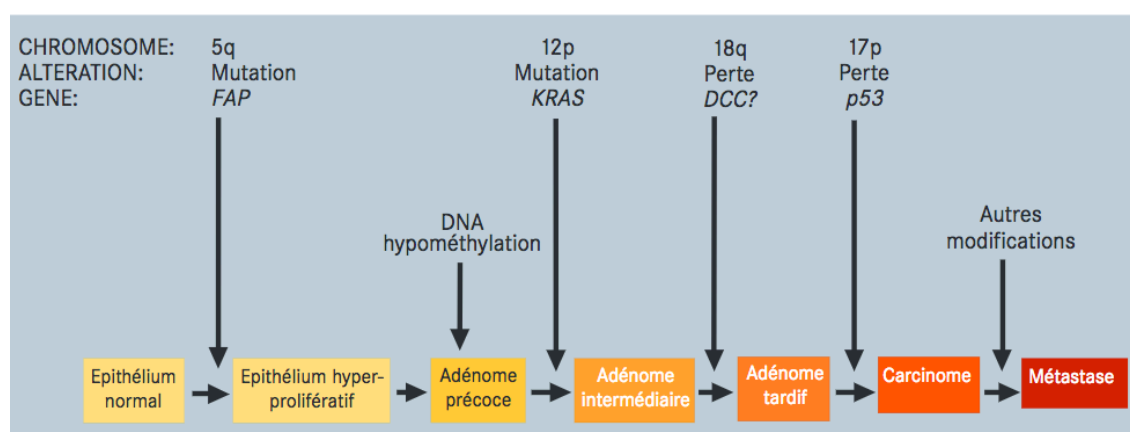


Figure 3 : Schéma de la chaîne de mutations spécifiques nécessaires à l'apparition d'un carcinome et de ses métastases – (14)

On a vu que les cellules malignes sont le résultat accumulé de multiples modifications génétiques. De nombreux gènes oncogènes et suppresseurs de tumeurs sont activés et inactivés. (15) Les mutations sont des événements relativement rares. La cellule dispose d'une faculté à se protéger contre la mutation qu'elle peut perdre. Les mutations se produisent alors bien plus souvent. On dit qu'elle possède le phénotype « mutateur ». (16) Ce phénotype est impératif à l'apparition d'un cancer.

3.1.2 Équilibre

Les molécules sont classées en deux catégories de cancérogènes : les génotoxiques et les non-génotoxiques. Les premiers altèrent le génome grâce à des liaisons chimiques. La substance se lie physiquement à l'ADN et forme un adduit. S'il n'est pas retiré par les mécanismes de réparation celui-ci provoquera une mutation ou des aberrations au sein

des chromosomes. Ces erreurs sont à l'origine l'initiation du processus tumoral. Les molécules non-génotoxiques ne sont pas capables d'agir sur le génome des êtres vivants.

L'organisme est doté de mécanismes de protection capables de supprimer ces adduits et ainsi de protéger le génome des mutations. Par exemple, le cytochrome P450 va oxyder les cancérigènes afin de permettre à l'organisme de les éliminer. Cependant, le produit de cette réaction enzymatique est parfois un substrat pour d'autres enzymes qui vont produire un composé à nouveau capable de se lier à l'ADN.

C'est le cas du benzo(a)pyrène est un génotoxique qui est le substrat successivement du cytochrome P450*, de l'époxyde hydratase, puis à nouveau du cytochrome P450. Les réactions forment alors un composé capable de se lier à l'ADN. Le benzo(a)pyrène est une molécule volatile que l'on le retrouve dans les gaz d'échappement, la viande grillée, la fumée de tabac... Il est très fortement associé aux cancers du foie et des poumons. (figure 4)

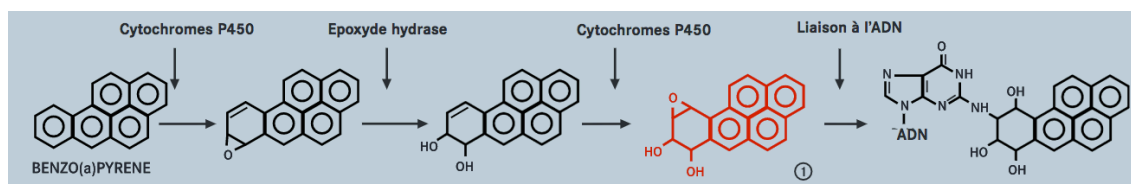


Figure 4 : Schéma des modifications du Cytochromes P450 sur le Benzo(a)pyrene permettant la formation d'un composé capable de se lier à l'ADN – (14)

Les mutations peuvent affecter les gènes suppresseurs de tumeurs et les rendre inactifs, comme par exemple le gène p53*. Les mutations existantes de ce gène ont été listées, et certaines sont souvent retrouvées. Elles sont dites « caractéristiques ». Ce gène se trouve être muté dans plus de 50% des tumeurs. Ces mutations sont également retrouvées dans des cellules « initiées » chez des sujets sains. L'analyse du gène p53 chez des sujets sains pourrait être un jour prochain un marqueur précoce du risque de maladie.

Le génome d'un individu est constamment exposé aux différents agents cancérigènes, et aux mutations. Cette agression permanente suggère des mécanismes de défense élaborés. Ainsi, un équilibre se forme entre les agressions et les mécanismes de réparation. Chez un sujet sain, cette balance est dominée par les mécanismes protecteurs.

Ainsi, certaines enzymes sont capables de couper et remplacer les nucléotides aberrants par la séquence saine. (17) Deux principaux types « d'outils génétiques » sont connus, le premier est « la réparation par excision de bases » qui s'avère être utile pour réparer les lésions endogènes. La deuxième réparation est dite par « excision de nucléotides » qui répare les lésions de mutagènes environnementaux.

3.1.3 Génétique du cancer

Il peut exister deux allèles d'un même gène au sein du génome. L'allèle homologue d'un oncogène est un « proto-oncogène ». Il s'agit d'une version normale qui possède une fonction primordiale pour le fonctionnement cellulaire.

Les oncogènes et les gènes dits « supprimeurs » de tumeurs ne sont pas les mêmes de par leur fonctionnement. En général, les proto-oncogènes sont des gènes qui visent à stimuler la croissance cellulaire. A l'inverse, les gènes supprimeurs sont responsables du ralentissement de la croissance cellulaire. Les oncogènes sont dominants, un seul allèle du gène est nécessaire pour voir sa fonction s'exprimer.

Les gènes dits « suppresseur de tumeur » sont la plupart du temps récessifs. Ils correspondent à la perte d'une fonction de modulation, de régulation de la multiplication cellulaire. Si l'allèle est modifié, il devient inactif. Dans le fonctionnement tumoral, les deux allèles du gène doivent être désactivés pour altérer le fonctionnement cellulaire. Cela se passe par exemple quand des délétions ou des insertions touchent le code génétique. Il a été démontré il y a peu de temps que les gènes supprimeurs de tumeur peuvent être classés en deux catégories.

Les premiers sont dits « Gatekeepers ». Ils régulent négativement en ralentissant la multiplication des cellules.

Les seconds sont dits « Caretakers » car ils contrôlent l'exécution minutieuse du cycle cellulaire et la continuité génomique. C'est leur inactivation qui rendra la cellule plus sensible aux altérations génétiques. (18)

C'est cette inactivation qui donne le phénotype de mutateur à la cellule.

3.1.4 Oncogènes

Face aux signaux déclenchant la multiplication cellulaire, ce sont des proto-oncogènes qui contrôlent le comportement cellulaire. Ils codent par exemple pour des récepteurs à des facteurs de croissance tels que EGF* ou encore ERBB2*. Ils codent également pour des régulateurs des kinases (SRC*) et d'autres molécules capable de lier le GTP. Ils codent également certaines molécules s'opposant à la mort cellulaire (BCL2*).

Le gène SRC* du virus du Sarcome de Rous a été le premier oncogène identifié en 1976. Cette découverte a permis de comprendre le fonctionnement des gènes SRC chez l'homme. Ces gènes codent une famille de protéine tyrosine-kinases.

On retrouve MYC* souvent impliqué dans les tumeurs de l'œsophage et d'autres cancers. C'est un proto-oncogène qui quand il est soumis à des mutations se comporte comme un oncogène. MYC joue un rôle primordial dans la régulation de la croissance et l'apoptose. Après un signal de croissance, il est rapidement activé et est indispensable à l'entrée dans un cycle de division. (19) Une mutation entraîne souvent une instabilité génétique et il se comporte comme un oncogène. MYC va activer d'autres gènes et possède un éventail d'actions moléculaires.

3.1.5 Gènes suppresseurs de tumeur

Il existe une large gamme de gènes suppresseurs de tumeurs mais l'un d'eux est retrouvé muté dans la plupart des cancers et code pour une protéine : p53. Il s'agit d'une phosphoprotéine. Elle agit en régulant la transcription, on en trouve dans le noyau en grande quantité. Elle accélère ou ralentit l'expression d'autres gènes contrôlant le cycle cellulaire, l'apoptose, ou encore la vérification du génome. Ce système agit comme un ralentisseur à la prolifération cellulaire.

Lorsque l'ADN est altéré, p53 est activée et déclenche l'arrêt du cycle cellulaire. Cette pause permet au système de réparation d'agir. Si l'agression est forte, p53 change alors de comportement et provoque la mort cellulaire évitant ainsi des mutations. (20) Si ce

gène est désactivé, les mutations peuvent subvenir bien plus facilement.

Les facteurs environnementaux influencent les cellules de diverses façons. Certaines molécules sont capables d'engager une cellule vers une voie particulière. On a vu les mécanismes qui régissent ces influences. On entend souvent parler des facteurs de risques. On peut se demander dès à présent s'il existe des facteurs protégeant la cellule, voire même l'individu.

3. Facteurs Externes

Nous verrons dans cet exposé que de nombreuses molécules sont capables d'influencer positivement l'évolution du cancer. Ce sont encore pour la plupart des pistes. Elles sont étudiées et seront potentiellement un jour d'importants acteurs dans la prévention des cancers, dans la guérison ainsi que dans la rémission d'un patient.

3.1 Environnement : La vitamine D

La vitamine D est représentée par deux substances solubles. La vitamine D3 ou cholécalciférol et la vitamine D2 ou ergocalciférol. Chez l'homme l'apport en vitamine D3 se fait par l'alimentation avec la consommation de produits issus des animaux : Œuf, viande, poisson... On a également des apports en vitamine D2 grâce à la consommation de levure et champignons, mais c'est en très grande majorité l'exposition au soleil et aux ultraviolets qui permettent à l'homme de produire de la vitamine D3. C'est une vitamine importante pour l'organisme car elle est le précurseur de certaines hormones endocriniennes. Elle est primordiale à l'élaboration du squelette.

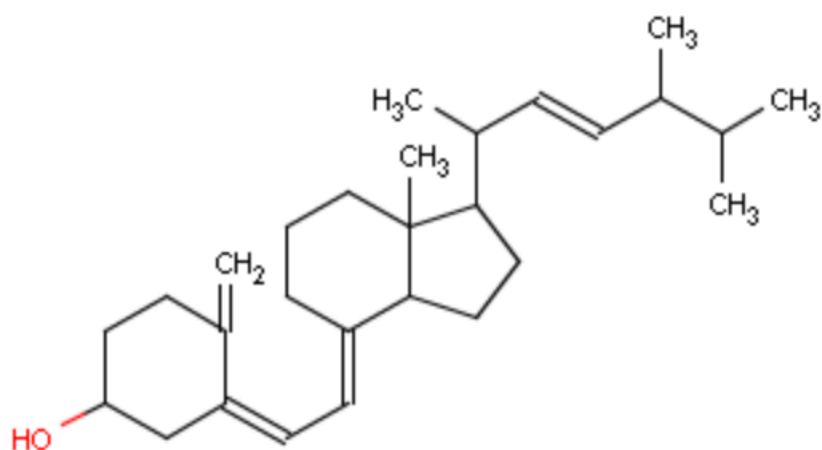
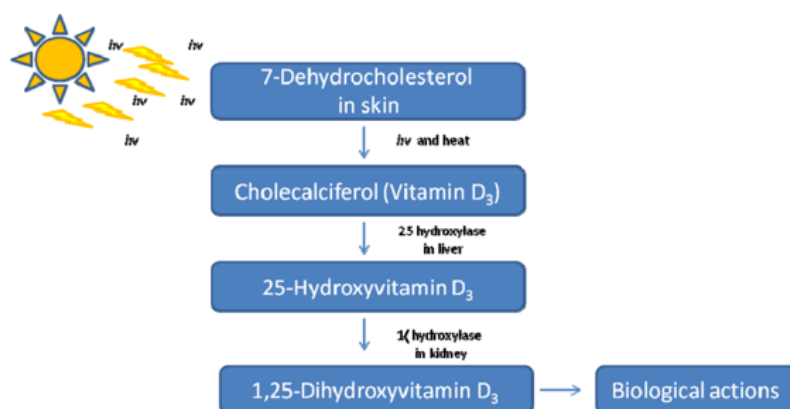


Figure 5 : Formule topologique de la molécule d'ergocalciférol (D2)

Le 7-Dehydrocholesterol de la peau est sous l'action des UVB* transformé en vitamine D3. Puis, sous l'action premièrement du foie, puis des reins, la vitamine D va pouvoir prendre ses fonctions dans l'organisme.(21) (figure 6)



Vitamin D Genomic Action via the VDR

Figure 6 : Illustration de l'activation de la vitamine D, à travers la peau, la glande hépatique et les reins – (22)

La vitamine D a des effets différents en fonction des organes, elle est hypercalcémiant. Sur les intestins, elle augmente l'absorption du calcium intestinal. Sur les os, elle stimule la synthétisation et la minéralisation de la matrice. Sur le système immunitaire, elle diminue la sécrétion d'IL-1* et IL-6. Sur le système nerveux central, elle entraîne la production de Leukemia Inhibitory Factor. Sur les épithéliums, les glandes mammaires, la prostate et le colon, elle ralentit la croissance des cellules. Elle participe à la production d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans. (23)

On peut désormais se poser la question sur ses effets sur les cellules cancéreuses et la survenue de cancer. In vitro - on a montré que la vitamine D modulait le cycle cellulaire et le développement. Elle diminue la croissance des cellules cancéreuses.

Plusieurs mécanismes en jeu sont actuellement étudiés. La vitamine D influencerait notamment l'expression des gènes des cellules à travers des récepteurs nucléaires : les VDRs*.

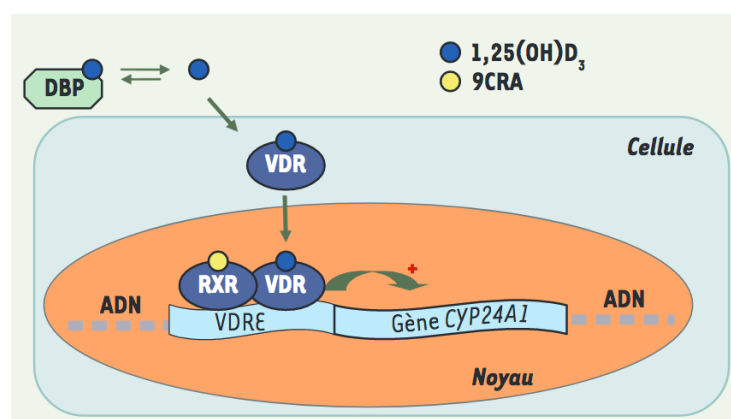


Figure 7 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D (24)

Ces récepteurs possèdent plusieurs allèles qui pourraient agir sur plusieurs types de cancers. Les patients atteints de cancers survivraient mieux à la maladie s'ils sont exposés au soleil. Un des mécanismes proposés serait la diminution de la cachexie pendant la maladie. (25) La cachexie est responsable de 30% des décès. Ce sont les IL1, IL6 et le TNF alpha qui seraient responsables de l'inflammation. IL6 serait lui responsable de la fonte musculaire, et il est fortement diminué par la vitamine D. En revanche, ce rôle est plus compliqué qu'il n'y paraît car les patients supplémentés en vitamine D ne semblent pas survivre mieux.

Outre son rôle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède aussi un rôle d'immunomodulateur avec le contrôle de la différenciation et de l'inhibition de la croissance cellulaire. (26) Ce rôle est une nouvelle piste thérapeutique.

Pour la prévention du cancer, une réduction du risque a été mise en avant pour près de 15 types de cancers lors de l'exposition aux UVB* ou lors de concentrations suffisantes en 25-hydroxyvitamin D. La concentration moyenne optimale serait de 75 à 100 nmol/l pour prévenir la survenue de cancer et améliorer la survie. (21) Ainsi, on peut se demander s'il est nécessaire qu'on augmente notre taux en vitamine D.

Garland (25) a mis en évidence que les gens vivant dans des régions ensoleillées avaient des taux de survenue de cancer du côlon, de cancer du sein et de cancer ovarien moins élevés. Leurs résultats ont été obtenus en prenant en compte la consommation d'alcool, le tabagisme ou encore l'alimentation.

C'est également le cas des études menées en Australie utilisant la latitude comme approximation des doses d'UVB ont révélé des associations inverses pour le lymphome non hodgkinien (27) pour l'œsophage (28), l'ovaire (29) et le cancer du pancréas (30).

Les effets de la saison sur le diagnostic et la survie aux cancers ont été étudiés. La vitamine D est retrouvée en concentration plus importante en été qu'en hiver dans le sang. (31) Une étude a montré que les patients diagnostiqués d'un cancer avant l'été ont de meilleurs taux de survie lorsque atteints d'un cancer du sein, du côlon ou de la prostate. (32)

C'est également le cas pour le lymphome de Hodgkin. (33) Une étude britannique a obtenu des résultats similaires pour le cancer du sein et celui du poumon. (34) L'ensemble des études Norvégiennes semblent démontrer une augmentation de 15% à 25% de la survie dans les 36 mois suivant un diagnostic en été pour le cancer du sein, du côlon, de la prostate et d'Hodgkin. (33)

En Finlande une étude a montré que la mortalité des tumeurs cérébrales au cours des deux mois les plus sombres de l'année était beaucoup plus élevée que pour les autres mois. (35) Le coucher de soleil intervient vers 15h pour Helsinki à la mi-Décembre. La durée des jours est très courte en hiver avec seulement 6 heures, tout comme l'exposition au soleil.

D'autre part, l'effet des saisons sur l'efficacité de la chimiothérapie et la survie chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique nouvellement diagnostiqué ont été étudiés. L'analyse COSINOR des taux de réponse à la chimiothérapie variait de 43% en hiver à 32% en été. Cette analyse de la probabilité de survie à un an variait de 82% en hiver à 78% en été. Les auteurs italiens pensent aux variations dans les concentrations de vitamine D pour expliquer ces résultats. (36)

On a pu voir que les preuves scientifiques concernant l'exposition aux UVB et à la vitamine D montrent une réduction du risque de nombreux types de cancer et une augmentation des chances de survie. Cependant, l'exposition au soleil est considérée

comme le facteur de risque le plus important pour le mélanome et le cancer de la peau. On ignore toujours s'il est préférable de recommander cette exposition. (22)

3.2 Mode de vie : HPV

Le papillomavirus humain, où HPV* est reconnu comme la principale cause d'augmentation des cancers oropharyngés des cellules squameuses et du col de l'utérus chez la femme. La contamination est principalement sexuelle. Les gènes viraux s'activent dans la couche basale de l'épithélium. Le cycle cellulaire est dérégulé et des anomalies chromosomiques s'accumulent au sein du génome. Le cancer survient lors de l'échappement de la réponse immunitaire. (37)

Les virus HPV sont de petits virus avec un double ADN circulaire organisé en 3 régions. À ce jour, il a été recensé près de 200 génotypes de HPV. Ils ont été regroupés en HR (Risque Élevé) et LR (Risque Faible) en fonction de leur potentielle capacité à provoquer un cancer.

Cette étude a analysé la présence de HPV sur 2642 patients dans différents cancers HNSCC. 26% des cancers étaient positifs à HPV. HPV16 était présent dans 30.9% des cancers de l'oropharynx, 16% des cancers oraux, et 16.6% des cancers du larynx.

HPV16 était représenté à 86.7% dans les HNSCC positifs à HPV. (37)

Au niveau de la sphère orale, HPV est présent à haute concentration au niveau des tonsilles et de la base de la langue chez les individus contaminés. (38)

En 2007, l'Agence Internationale de recherche sur le cancer conclut qu'il y avait assez de preuves pour classer HPV16 comme cancérigène (39) 31% des carcinomes des cellules squameuses de l'oropharynx (HNSCC) ont été attribués à HPV (40)

Les HPV de haut-risque, particulièrement le type 16 sont responsables de certains carcinomes des cellules squameuses de la tête et du cou. Les HPV causeraient presque 100% des cancers cervicaux, 90% des cancers anaux, 70% des vaginaux. (41)

En fait, de 1973 à 2004 l'incidence de cancers causés par HPV a augmenté de 16% en comparaison aux cancers oropharyngés non-liés à HPV qui ont légèrement diminué. Les contaminations n'ont fait qu'augmenter. Ces résultats pourraient être liés aux changements de comportements sexuels durant cette période. (42)

L'incidence des cancers oropharyngés liés à HPV pourrait dépasser celle du cancer du col de l'utérus d'ici 2020.

Le papillomavirus humain est l'infection sexuelle la plus répandue dans le monde avec environ près de 1 million de nouvelles infections aux États-Unis chaque année. Le cancer du col de l'utérus représente la troisième cause de décès par cancer chez les femmes de moins de 39 ans. De plus, la vaccination contre HPV a dramatiquement réduit l'incidence des maladies liées à HPV. (43)

Il est établi que si un gouvernement vaccine au moins 50% des femmes du pays, cela permettrait la réduction de près de 70% des contaminations par HPV16-18. (44)

La vaccination primaire est recommandée depuis début 2007 pour les femmes et pour les hommes depuis 2011 par le comité consultatif sur les pratiques de vaccinations. En vaccinant contre HPV, on s'attend à réduire l'incidence des cancers en réduisant la transmission du virus. Le vaccin permet la production d'une réponse immunitaire dans la cavité orale ce qui limite la contamination par HPV.

Dans l'étude de Hirth (45), tous les participants avaient entre 18 et 30 ans, et ont répondu à un questionnaire et des échantillons buccaux ont été prélevés.

Au total, 22% des 3040 participants ont reçu au moins une dose du vaccin. L'infection par HPV était de 5,6%. Les individus vaccinés avaient un score inférieur de contamination.

L'étude a pu montrer que la prévalence de HPV génitaux chez les jeunes femmes de 14 à 19 ans était inférieure chez les femmes vaccinées. Ce résultat n'est pas observé chez les femmes plus âgées. Les résultats semblent indiquer que le vaccin protège également des infections orales. Les preuves sont encore faibles car les niveaux d'anticorps mesurés dans la salive ne semblent pas suffisants pour offrir une protection sur le long terme.

Un autre essai au Costa Rica a également montré une réduction de l'infection HPV chez les femmes. (46)

L'Australie a été un des premiers pays à introduire le vaccin sur son territoire. Financé par le gouvernement, les jeunes filles âgées de 12 à 13 ans ont reçu 3 doses de vaccins. Ce n'est qu'en 2013 que le gouvernement a étendu le programme aux garçons jusqu'à 15 ans. Presque 70% des enfants ont reçu les trois doses. Ainsi, les scientifiques australiens ont été les premiers à publier une réduction de la prévalence des contaminations de HPV par 86% chez les sujets âgés de moins de 26 ans. (47) (figure 8)

HPV vaccination coverage by dose number (Australia),
for females by age group in mid 2012

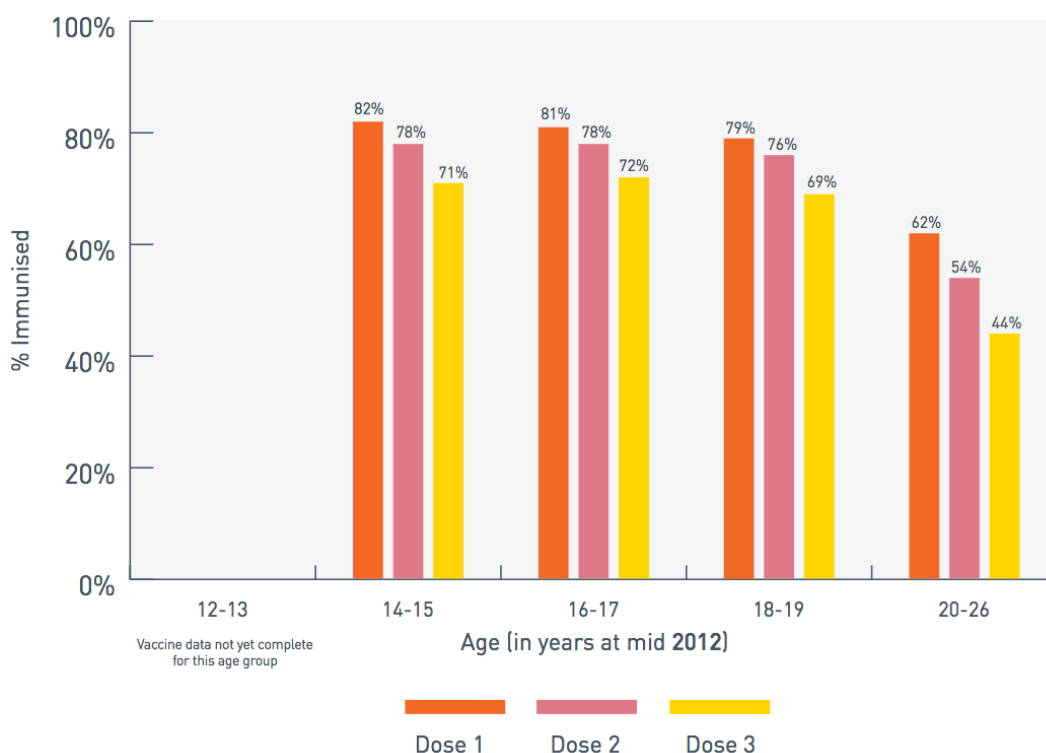


Figure 8 : Graphique permettant de visualiser le pourcentage de vaccination des filles contre HPV en fonction de l'âge en Australie – Source : National HPV Vaccination Program Register – Immunise Australia Program - 2012

Le programme de vaccination australien a réduit de 34% les cancers intraépithéliaux de bas grade, de 47% pour les haut-grade. Plus la protection a été précoce, plus la réduction a été importante. (48) Le vaccin contre HPV16 et 18 semble également

donner une protection croisée contre d'autres HPV et pourrait protéger les femmes contre d'autres infections cervicales (49)

Les autres pays qui ont atteint un haut niveau de couverture vaccinale avec 4vHPV ou 2vHPV, ont également rapporté une rapide et importante chute des infections. Par exemple, l'Écosse qui a également un programme de vaccination dans les écoles, a atteint une couverture vaccinale de près de 90% et reporte une diminution des infections entre 29,8% et 13,6%. (50)

Il est nécessaire de rappeler que la meilleure stratégie pour combattre le cancer reste la prévention, surtout quand l'agent pathogène est connu et identifiable et qu'un outil comme la vaccination est disponible. D'autres preuves sont nécessaires afin d'affirmer le lien, la vigilance reste importante. Le vaccin contre HPV représente le premier vaccin contre le cancer. Quoiqu'il en soit, ce vaccin améliorera la prévention contre les cancers oraux-pharyngés et cervicaux.

3.3 Mode de vie : le Sport

Selon l'article de Perderson, les données épidémiologiques recueillies montrent que l'exercice physique régulier protège contre certains cancers et les rechutes. (51) L'exercice pourrait être un inhibiteur de la croissance tumorale comme le suggère la diminution des rechutes chez les patients sportifs atteints de cancers. (41) On sait encore peu de choses sur les mécanismes en jeu. Cependant, les taux d'hormones sexuelles, l'inflammation systémique et la fonction immunitaire ont été suggérés comme de possibles médiateurs. (52) Un entraînement physique intense suivi par des périodes de repos augmente le taux d'hormone de stress et de myokines muscle-derived. Ces myokines sont dits « facteurs d'exercice ». (53) Elles semblent avoir des propriétés anti-inflammatoires, être inductrices d'apoptose cellulaire et sensibiliser la tumeur à certains agents antinéoplasiques tels que la doxorubicine. (54) Après l'exercice, on a remarqué une mobilisation accrue des cellules immunitaires. (55)

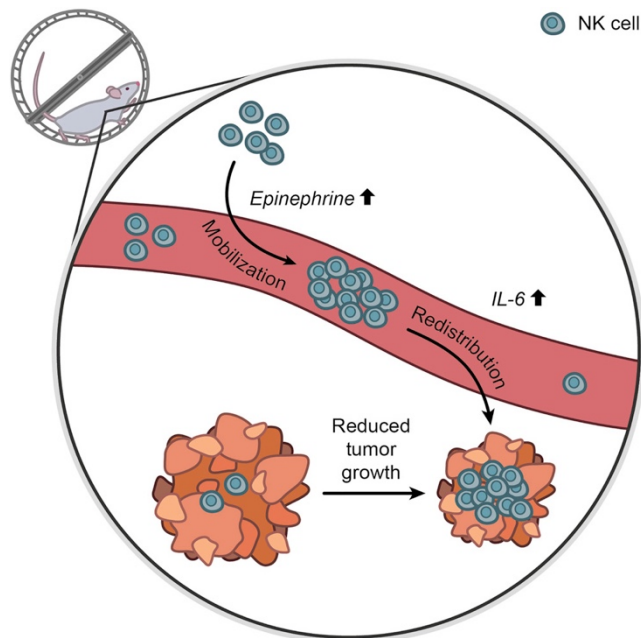


Figure 9 : Illustration de l'extravasation et l'attaque des cellules NK sur une tumeur –
Source : *Cell Metabolism* 23, 554–562, March 8, 2016 (51)

L'exercice physique régulier chez la souris réduit le risque de cancer et de récurrence. Cependant, les mécanismes de cette protection sont encore méconnus. Cette étude a utilisé des souris en les laissant utiliser librement leurs roues. Ils ont constaté une réduction de 60% de la croissance de la tumeur dans 5 modèles de tumeurs. L'étude a dévoilé que l'entraînement stimulait des voies de la fonction immunitaire. Les tumeurs ont été infiltrées par des cellules NK (Natural Killer) pendant l'exercice, en revanche l'épuisement augmenterait la croissance de la tumeur. Les cellules NK sont attirées par la sécrétion d'épinéphrine. L'épinéphrine induit une mobilisation de cellules NK sensibles à IL-6 (Interleukine-6). Ces résultats semblent indiquer un lien entre les cellules NK, l'exercice physique et le contrôle de la croissance tumorale par l'infiltration de la tumeur et la génération d'un environnement intra-tumoral inflammatoire. (51) (figure 9)

L'étude de Huerta a rassemblé les preuves d'un rôle protecteur de l'activité physique contre le développement du cancer de l'estomac. (56) Ils ont essayé d'éclaircir l'association de l'activité physique et le risque d'adénocarcinome gastrique (CAG). Ainsi, ils ont rassemblé 428 cas de CAG histologiquement confirmés (67% d'hommes), 3225 patients témoins ont été inclus. Les patients ont été recrutés dans les hôpitaux d'Espagne. Un questionnaire sur l'activité physique (AP) a été utilisé pour collecter les informations

sur l'activité des patients. Ceci a permis d'estimer le volume de l'activité physique (en équivalents métaboliques (MET) -min / semaine). Les participants ont également estimé l'intensité de l'AP et le temps des séances quotidiennes. Le questionnaire recueillait également des données sur l'alimentation, le mode de vie et quelques variables cliniques.

L'activité physique des patients a montré une forte association inverse avec l'adénocarcinome gastrique. Le risque de cancer gastrique global était de 50% inférieur chez les patients avec une haute activité physique (OR = 0,50, IC à 95%: 0,38, 0,66). L'activité physique dite récréative était également associée à un risque global d'adénocarcinome gastrique plus faible (OR = 0,68, IC à 95%: 0,52; 0,88), c'était également le cas pour une activité physique faible comme la marche. Plus l'activité physique est intense, plus la réduction du risque semble être importante (sauf pour les tumeurs du cardia). L'activité physique à la fois sportive et récréative est liée à un risque d'adénocarcinome plus faible dans cette étude. (56)

Selon l'étude de Brown, l'activité physique chez les patients ayant eu un cancer a été associée à un risque moindre de récurrence chez les survivants du cancer du côlon. (57) 39 survivants du cancer du côlon de stade I à III ont été inclus aléatoirement dans des groupes à la suite d'un contrôle de santé habituel. Le premier groupe devait pratiquer 150 minutes par semaine, et le second, 300 minutes par semaine d'exercice aérobie pendant 6 mois. L'exercice était bien toléré, et a provoqué des changements dans les marqueurs physiologiques associés à la maladie (sICAM-1* et sVCAM-1)) pour les deux groupes. La molécule d'adhésion intercellulaire soluble-1 (sICAM-1) et la molécule d'adhésion vasculaire soluble-1 (sVCAM-1) sont des molécules d'adhésion de cellules endothéliales qui favorisent la croissance des micros-métastases existantes et la formation de nouvelles métastases. (58)

La méta-analyse de Cramer suggère que des volumes élevés d'activité physique sont associés à un risque diminué de rechutes de la maladie chez les survivants du cancer du côlon. (59)

Cependant, pour la sécurité des patients, il est difficile de prescrire des quantités plus importantes d'activité physique aux survivants du cancer du côlon. De plus, les voies par lesquelles l'exercice semble réduire les rechutes de la maladie sont encore méconnues, des effets secondaires pourraient apparaître.

4. Alimentation

4.1 Curcumine

L'augmentation des connaissances sur les cancers a encouragé l'utilisation des molécules d'origine végétale. Celles-ci peuvent aussi moduler les signaux intracellulaires qui régulent les cycles cellulaires ou directement modifier les molécules de régulation du cycle cellulaire dans la thérapie contre le cancer. La plupart des cancers chez l'homme sont engendrés par les translocations chromosomiques ou d'autres altérations génétiques qui affectent directement les fonctions des protéines du cycle cellulaire comme les cyclines ou d'autres suppresseurs de tumeurs tels que p53.

4.1.1 Définition

La curcumine est un composant du curcuma. Il s'agit d'une épice jaune extraite des racines (rhizomes) du végétal *Curcuma Longa*. Cette plante pousse naturellement dans tout le continent Indien et dans les pays tropicaux, en particulier en Asie du sud-est. C'est une plante dite vivace à tige courte qui atteint environ 100 cm de hauteur. Elle a des feuilles incurvées et des rhizomes oblongs, ovales ou cylindriques (60)

La curcuma comprend environ 2 à 5% de curcumine; elle est responsable de la couleur jaune de l'épice ainsi que de la majorité des effets thérapeutiques du curcuma (60). Cette épice est utilisée comme agent aromatisant et colorant dans les aliments.

La curcumine (diféroruloyl-méthane, $C_{21}H_{20}O_6$) est un polyphénol dérivée de cette plante plus connue sous le nom de Turmeric.

4.1.2 Utilisations

Le turmeric a été utilisée pendant des centaines d'années dans la médecine traditionnelle Ayurvedique et Chinoise. De nos jours, la curcumine, le piment jaune continu à être utilisé comme médecine alternative dans de nombreux pays d'Asie du Sud Est pour le traitement de maladies comme certains problèmes gastriques, la flatulence, la jaunisse, l'arthrite, les entorses, certains problèmes de peau.

4.1.3 Indications

Le curcuma est utilisé depuis très longtemps comme "aspirine à base de plantes" et "cortisone à base de plantes" pour soulager l'inconfort et l'inflammation et les maladies auto-immunes (61) La régulation et la modulation du cycle cellulaire par la curcumine ont gagné l'attention ces dernières années. Récemment, la curcumine a été suspectée de posséder des propriétés anticancers grâce à son influence sur les mutations génétiques, l'expression des oncogènes, l'apoptose, et les métastases. (62)

Elle a fait l'objet de centaines de publications au cours des trois dernières décennies, étudiant ses propriétés anti-oxydantes, antitoxiques, anti-inflammatoires, chimio-préventives du cancer et potentiellement chimiothérapeutiques. (14)

La curcumine a été consommée comme complément alimentaire pendant des siècles et est à ce jour considérée comme pharmacologiquement sûre (63) Elle est considérée comme sans danger par les autorités de santé telle que la Food and Drug Administration aux États-Unis (FDA) ainsi que par l'OMS.

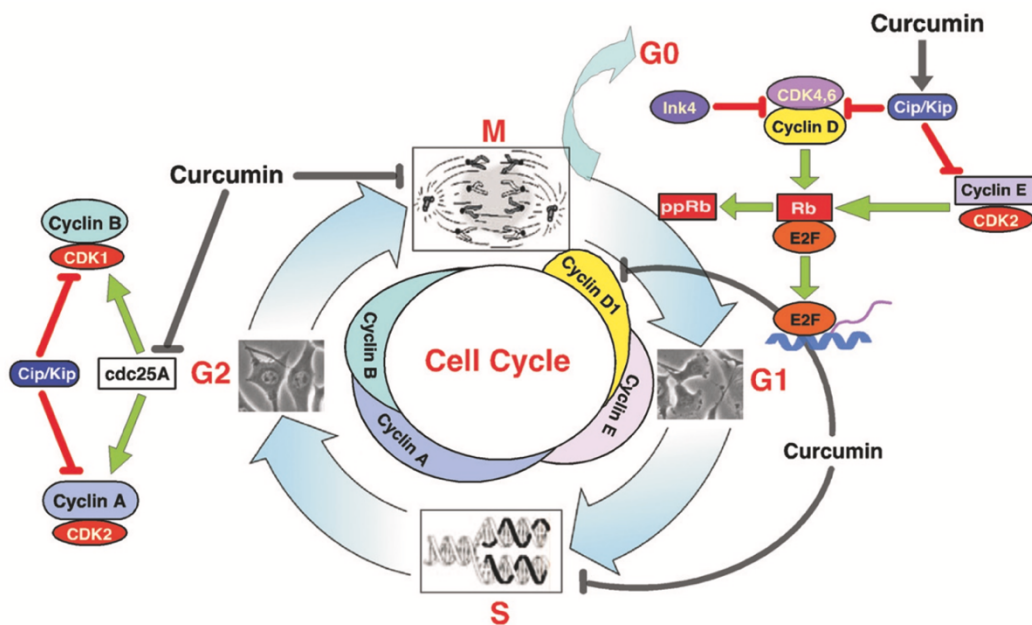
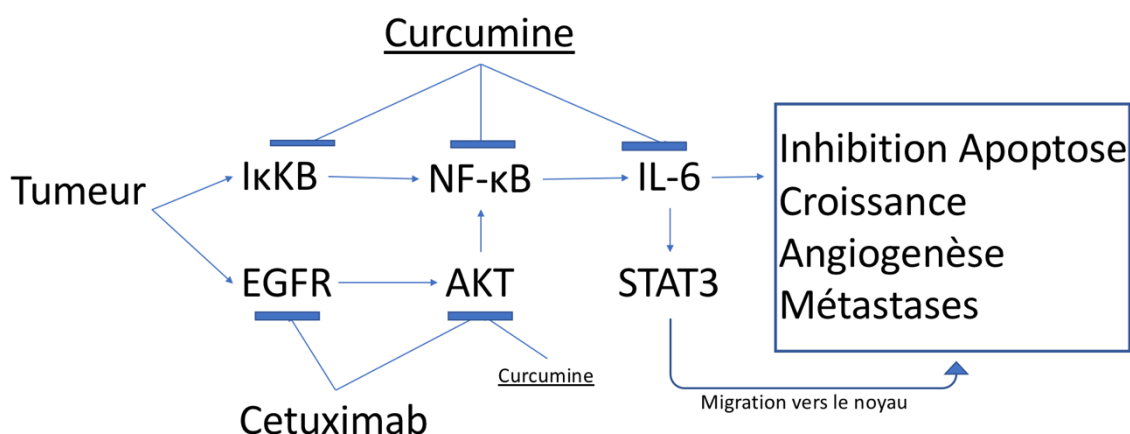


Figure 10 : Illustration de la division cellulaire et son contrôle – Source : Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death - Gaurisankar Sa and Tanya Das (14)

4.1.4 Les effets du curcuma sur les HNSCCs

4.1.4.1 Études in vitro

Les études sur la curcumine ont montré une diminution de l'évolution et de la survie des cellules cancéreuses de la tête et du cou. Le carcinome épidermoïde oral est connu pour exprimer NF- κ B* et de I κ KB de façon constitutive.



STAT3* est une protéine de signalisation surexprimée dans les HNSCC. La curcumine semble inhiber l'activation de IL-6. Elle inhibe indirectement la phosphorylation de STAT3 et donc son déplacement vers le noyau. (64)

Il a été montré que l'inhibition induite par la curcumine de la voie NF- κ B dans les HNSCC est due à l'inhibition de I κ KB (inhibiteur kappa B kinase), bloquant ainsi la phosphorylation de I κ B α et entraînant une séquestration de NF- κ B dans le cytoplasme. (65)

L'AKT* est une protéine kinase impliquée dans la transduction du signal d'oncogènes et de facteurs de croissance. La cascade de signalisation AKT est stimulée par l'EGFR et représente une voie par laquelle la NF- κ B peut être activée (66)

De plus, l'inhibition de I κ KB induite par la curcumine semble être indépendante des mécanismes de l'AKT (protéine kinase B, protéine kinase de transcription) (67).

Il a été montré qu'elle agit indépendamment de l'AKT dans les HNSCC, ainsi que sur les mélanomes. La curcumine supprime les voies de l'AKT dans d'autres tumeurs telles que les gliomes malins et le cancer du pancréas. (68) (69) (70) (figure 12)

L'EGFR est surexprimé dans de nombreux cancers de la tête et du cou, et il a été démontré que les thérapies moléculaires ciblant la cascade de signalisation EGFR / AKT (comme le Cetuximab) augmentent l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie standard à base de platine. (71) (72)

La curcumine supprime la voie NF- κ B indépendamment de celle de l'AKT dans HNSCC est cliniquement significative, car elle agit par un mécanisme différent de celui du Cetuximab. Les deux agents pourraient potentiellement être utilisés en combinaison pour prévenir et même traiter les cancers de la tête et du cou.

4.1.4.2 Études in vivo

Chakravarti et al (65) ont montré dans leur étude que la curcumine supprimait l'évolution des cellules épithéliales immortalisées de la muqueuse buccale et des cellules carcinomateuses squameuses. L'effet est minime sur les cellules normales.

Il a été démontré que la curcumine a des effets inhibiteurs de croissance sur le carcinome épidermoïde (HNSCC) en utilisant des modèles de xénogreffe de souris. Le traitement à la curcumine a démontré sur les souris une inhibition de la croissance et de la survie de ces lignées de cellules cancéreuses squameuses orales via l'inhibition de l'activation de NF- κ B. (73)

La nature lipophile de la curcumine et l'insolubilité dans les solutions aqueuses, combinées avec une demi-vie courte et une biodisponibilité faible après l'administration orale, ont posé un défi important dans le développement d'un système efficace de délivrance comme agent chimiothérapeutique (74) La curcumine liposomale intraveineuse a été étudiée dans des tumeurs de xénogreffes de souris des lignées cellulaires cancéreuses orales CAL27 et UM-SCC-1, et s'est révélée à la fois non toxique et efficace pour supprimer la croissance tumorale.

Dans l'étude de Wang, les greffes tumorales sur les souris ont été classées en trois groupes. Les tumeurs ne recevant aucun traitement, celles recevant des liposomes vides et celles recevant des liposomes encapsulant la curcumine. L'effet suppresseur de

croissance a été observé de façon statistiquement significatif dans le groupe où la curcumine liposomale était injectée. (67)

Des formulations liposomales de curcumine ont été étudiées dans divers cancers, notamment pancréatiques, colorectaux et prostatiques. (67)(75)

Une étude récente de Phillips a montré des effets chimio-sensibilisants de la curcumine avec des modèles de xénogreffe de souris du carcinome épidermoïde oral. (76)

Plusieurs études ont montré l'inhibition de la curcumine sur la cancérogenèse chez différents animaux, et dans divers types de tumeurs, y compris le cancer buccal, le carcinome du sein et les cancers gastro-intestinaux (77)(78)

Il est maintenant évident que de nombreux composés phytochimiques inhibent la croissance des cellules tumorales en induisant un arrêt du cycle cellulaire ou une apoptose. L'effet antitumoral de la curcumine a également été attribué en partie à l'arrêt de la prolifération cellulaire, à la réduction de la masse tumorale et à l'induction de l'apoptose dans différentes études à la fois in vitro et in vivo (79)(80)(81). La curcumine inhibe à plusieurs niveaux la transcription ce qui a pour effet de diminuer la prolifération cellulaire. Elle déclenche l'apoptose à l'aide de p53. La curcumine a été étudiée contre de nombreux carcinomes, y compris le mélanome, la tête et le cou, le sein, le côlon, le pancréas (80), la prostate (82)... Le cancer du côlon en Inde possède une très faible incidence. Quelques études épidémiologiques attribuent cette faible incidence aux propriétés chimio-sensibilisantes et anti-oxydantes des régimes riches en curcumine. (83)

Les mécanismes par lesquels la curcumine agit contre les tumeurs sont vastes et nombreux, ciblant de nombreux niveaux de régulation dans les processus de croissance cellulaire et d'apoptose. Elle agit également à différents stades de la cancérogenèse ; des premières mutations de l'ADN en passant par le processus de tumorigénèse, de croissance et de métastase.

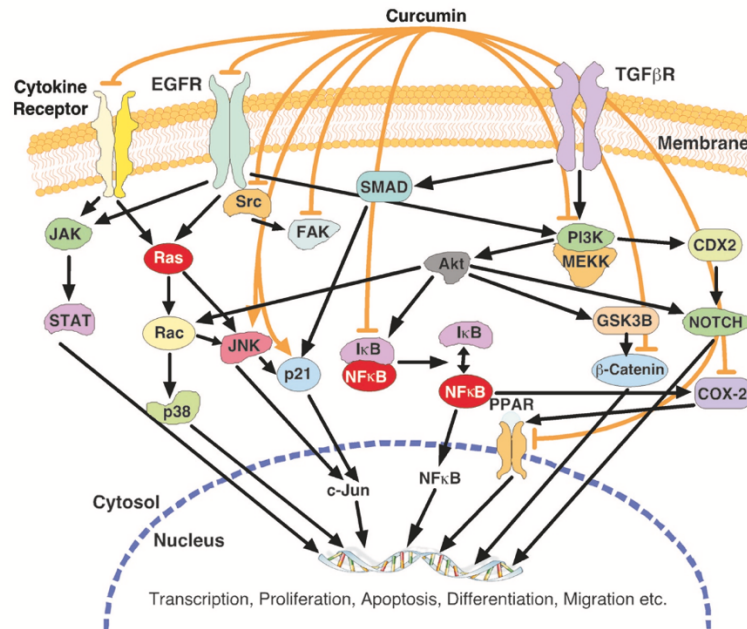


Figure 12 : Illustration des nombreuses cibles du curcumin dans la vie d'une cellule –
 Source : *Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death - Gaurisankar Sa* and Tanya Das*

En raison des effets et des cibles multiples de la curcumine sur les processus de régulation de la croissance cellulaire, la curcumine est un possible agent thérapeutique prometteur pour de nombreux cancers humains.

Les puissantes propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires de la curcumine jouent un rôle primordial dans les effets d'inhibition du composé sur les stades primaires de la carcinogénèse. Une étude a démontré que la curcumine a la capacité de réduire les mutations de l'ADN induite par l'exposition aux UV et l'induction des fonctions cellulaires de réparation de l'ADN (SOS function). (84)

En plus, la curcumine interagit aussi bien avec les enzymes de phase I que de phase II des mécanismes enzymatiques hépatiques (cytochrome p450) impliqués dans l'oxydation et donc l'inactivation des substances toxiques. Cette étude montre que la curcumine inhibe les enzymes de phase I (les isoformes du cytochrome p450) qui sont produites suite à l'exposition à des toxines. Elles produisent une importante quantité de métabolites oxydants et donc cancérigènes qui contribuent à la modification de l'ADN. (85) À l'inverse, la curcumine provoque la production d'enzymes de phase II impliquées dans la destruction de ces métabolites toxiques. (86).

Ses actions sur le cycle cellulaire et son efficacité dans les études avec des modèles animaux ont permis de lui donner un statut important dans la lutte contre le cancer. Étant donné que la perturbation du cycle cellulaire joue un rôle crucial dans la progression du cancer, sa modulation par la curcumine semble être une approche logique dans le contrôle de la cancérogenèse.

Les études déjà citées ont démontré l'inhibition de mécanismes moléculaires clés de création de tumeurs par la curcumine. Des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de régulation du cycle cellulaire ont permis une meilleure connaissance des interactions moléculaires impliquées dans le cancer humain. Des travaux supplémentaires sont cependant nécessaires pour étudier les effets de la curcumine sur les molécules qui relient les voies effectrices communes qui régulent le comportement cellulaire, l'altération du phénotype, et la mort cellulaire. La curcumine pourrait donc constituer un élément utile du traitement diététique ou pharmacologique visant à réduire l'incidence et la mortalité par cancer. De plus, les composants du cycle cellulaire sont probablement impliqués dans d'autres maladies non cancéreuses et leur rôle doit être défini.

4.2 Fruits rouges

Le cancer du sein est le plus répandu chez la femme dans les pays développés. Le traitement se fait notamment par chimiothérapie, mais les effets secondaires sont multiples. On remarque souvent des nausées, vomissements, dysfonctionnements sexuels, fatigue et perte de mémoire. La médecine traditionnelle chinoise serait connue pour être efficace sur certains cancers et semble posséder des molécules et des agents efficaces sur ceux-ci. Par exemple, les myrtilles (*Vaccinium* spp.), ont été identifiées pour présenter des effets thérapeutiques sur plusieurs types de cancer : le cancer du sein (87), et le cancer du côlon (88).

Les myrtilles inhibent la progression des cancers du sein et des métastases associées en réduisant l'inflammation. Elles se sont montrées efficaces dans le ralentissement de la croissance tumorale et en bloquant les métastases. (89) Un régime alimentaire

supplémenté en myrtilles protège contre les tumeurs mammaires induites par le 17 β -estradiol. (90)

En revanche, les mécanismes moléculaires des actions des myrtilles restent encore assez mal définis. Les Cyclo-Oxygénases sont des enzymes responsables de la formation de prostaglandines. Elles ont été identifiées comme fortement exprimées dans les cancers ovariens de haut-grades. (91) Les cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1* et COX-2) sont les témoins de cette activité car leurs sécrétions sont modifiées par les myrtilles.

La COX-2 semble être surexprimée dans les cellules cancéreuses ovariennes, et COX-2 pourrait constituer une nouvelle cible potentielle pour le traitement du cancer ovarien. (92)

Lin W (92) a essayé d'établir l'effet protecteur, via la régulation des cyclooxygénases, d'un régime alimentaire riche en myrtilles contre le cancer ovarien. (92) Ils ont alors modifié les cellules ovariennes cancéreuses en leur faisant sur-exprimer ou en supprimant l'expression des COX. Ainsi, les niveaux de mRNA de COX-1 étaient réduits de 50% avec 16mg/ml de jus de myrtilles. Ils ont également étudié le phénomène sur modèle animal en greffant des tumeurs aux souris. La croissance tumorale fut réduite de 40% dans le groupe de 500 mg en comparaison avec le groupe témoin. La croissance tumorale a été la plus inhibée entre 8 et 16 mg par jour. Les résultats semblent indiquer que les myrtilles inhibent la prolifération des cellules cancéreuses en diminuant les niveaux de COX-1 et COX-2. De plus, d'après l'étude, l'effet semble être dépendant de la dose. La consommation journalière de 400 mg de myrtilles réduit le volume tumoral significativement chez les souris en comparaison aux souris-contrôles qui ne recevaient pas de myrtilles. Ces résultats suggèrent une utilisation des myrtilles comme potentiel traitement non-pharmacologique contre le cancer des ovaires. La consommation de jus de myrtilles diminue l'expression de COX-1 et COX-2 qui sont deux marqueurs du développement des cancers ovariens. (92)

Cependant, le jus de myrtilles est composé d'un ensemble de molécules et on ignore toujours laquelle est la plus efficace. Les mécanismes moléculaires doivent être étudiés pour en maximiser les effets bénéfiques.

Wang a cherché dans son étude à montrer que ce sont les anthocyanosides, extraits des myrtilles, qui sont responsables de leur effet anti-tumoral. (93) Cette étude a pour but de séparer l'anthocyane et l'anthocyanoside du jus de myrtilles et d'étudier l'effet inhibiteur des deux molécules. Les anthocyanosides semblent modifier les processus dans différents cancers. Cette étude se concentre sur l'évaluation de l'effet protecteur des anthocyanines et leurs aglycones contenus dans les myrtilles sur les mélanomes B16-F10. Après avoir séparé les deux molécules par chromatographie, les effets contre la prolifération et pro-apoptotic ont été évalué par test MTT et cytométrie en flux. Les résultats montrent que les deux molécules, l'anthocyane (62,5% pure) et anthocyanosides (75,1% pure) peuvent diminuer la viabilité et la prolifération des cellules cancéreuses de façon dose-dépendante. De plus, les molécules bloquent le cycle cellulaire à la phase G0/G1 en dessous de 400 et 200 microgrammes par ml et induisent l'apoptose au-dessus 400 et 300 respectivement. L'extrait d'anthocyanosides semble être un candidat plus prometteur sur la prévention du mélanome métastatique que l'extrait d'anthocyanine. Les métastases sont un processus complexe qui atteint les organes à distance.

L'anthocyanine est un polyphénol que l'on retrouve dans les fruits, les haricots, les céréales et les légumes. Il s'agit du groupe le plus large de pigments solubles dans le royaume des végétaux. Plusieurs études ont démontré les effets de ces molécules sur différents types de cancers. Les mélanomes B16 et F10 font partie des cancers les plus invasifs à cause des métastases. Une récente étude a montré que la consommation de l'anthocyanine des myrtilles inhibait la prolifération et déclenche l'apoptose des cellules B16 et F-10 de mélanome murin. (94)

D'après leurs conclusions, il semblerait que les deux molécules peuvent inhiber les mélanomes murins en bloquant le cycle cellulaire et en induisant l'apoptose. L'extrait d'anthocyanoside a été plus efficace que l'anthocyanine contre le développement de ces tumeurs.

4.3 Régime végétarien et végétalien

Il existe de nombreux régimes alimentaires dans le monde. Ils sont différents sur la quantité et la qualité des aliments consommés. Les définitions ont varié au cours du temps et selon les régions. On peut définir le régime alimentaire végétarien comme un régime « excluant toute chair animale (viande, poisson), mais qui admet en général la

consommation d'aliments d'origine animale comme les œufs, le lait et les produits laitiers (fromage, yaourts). » (95) Toutefois, il n'y a pas de consensus dans la littérature. Par définition, la langue française différencie végétarien et végétalien avec plusieurs sous-catégories pesco végétarien, lacto végétarien, etc. Un individu peut être végétarien pour diverses raisons : éthiques, culturelles ou religieuses...

Le veganisme est d'après Le Larousse : « Mode de vie alliant une alimentation exclusive par les végétaux (végétalisme) et le refus de consommer tout produit (vêtements, chaussures, cosmétiques, etc) issu des animaux ou de leur exploitation. » (96)

Longtemps considéré comme une pratique marginale, le végétarisme prend de plus en plus de place dans notre société occidentale. La critique des modes de production, de la traçabilité, de l'élevage, de l'abattage, de la cruauté animale, l'impact environnemental sont de plus en plus souvent évoqués. La science se tourne vers ces nouveaux modes de consommation et sur leurs impacts sur la santé.

De nombreuses études convergent vers la même conclusion : un régime sans chair animale est protecteur tant sur la survenue que sur la survie à un cancer.

D'après The American Cancer Society, le cancer de la prostate représente environ 27% des cancers chez l'Homme. (97) Les gens consomment de nombreux types d'aliments différents. Les combinaisons sont différentes et ainsi les combinaisons entre les nutriments peuvent affecter l'organisme et modifier son comportement.

Tantamango-Bartley a cherché à savoir si un régime végétalien protège du cancer de la prostate. (97) Dans son étude prospective, 1079 cas de cancers de la prostate ont été recensés dans les 26 346 participants. 8% des participants avaient un régime végétalien. L'alimentation végétalienne semble être associée de façon statistiquement significative à moins de cancer de la prostate chez les participants leucodermes.

En effet, les participants ont été classés par ethnies et ils se sont aperçus que ce résultat n'était significatif que pour les leucodermes. La tendance à la protection du régime était similaire pour les participants de couleur mais non significative. Avoir un régime végétalien donnerait un plus faible risque de cancer de la prostate. (97) Les végétaliens consomment de plus importantes quantités d'antioxydants (98) ce qui a été associé à une

réduction de l'inflammation globale. (99) Une alimentation végétalienne est également associée à de plus faible concentration dans le sérum de la protéine C-reactive, marqueur de l'inflammation et impliqué dans des maladies telle que la polyarthrite rhumatoïde. (100) Souvent, ils consomment beaucoup de soja comme substitut protéique, ce qui est dans d'autres études associé à une réduction des cancers du pancréas. (101)(102)

L'étude Britannique de Key s'est concentré sur les végétariens au Royaume-Uni. (103) Il s'agit d'une étude prospective incluant 61 647 Britanniques répartis en omnivores, piscivores, végétariens et végétaliens. La survenue des cancers a été observée grâce à un fichier d'enregistrement national des cas. L'étude a duré 14,9 années, 4998 cas de cancer sont survenus.

Ils ont observé que le risque de cancer de l'estomac était 63% plus faible chez les végétariens (végétaliens inclus) en comparaison avec les carnivores, mais le nombre de cas est faible et nécessite plus de participants. Le risque de cancer colorectal était 34% plus faible chez les piscivores que les carnivores, mais il variait très peu entre les végétariens, végétaliens et les carnivores.

En opposition les résultats d'une autre étude semblent suggérer un risque plus faible chez les végétariens que les carnivores pour le cancer colorectal. (104)

Le rapport entre le risque de cancer et la consommation de fruits et légumes a été étudié dans une étude prospective Européenne. Plus d'un demi-million de participants ont été recrutés entre 1991 et 2000. Durant ces 14 années de suivi, 748 cas de la thyroïde sont apparus. Cette étude n'a pas mis en évidence d'association entre les prises de fruits et légumes et ce type de cancer. Au contraire, la consommation de jus de fruits serait un facteur de risque. Celui-ci serait probablement dû à la haute teneur en sucre des jus de fruits et la possible présence de pesticides. (105)

Selon Adlercreutz : beaucoup de cancers sont des cancers hormono-dépendants. (106) Les lignanes et les isoflavonoïdes sont les précurseurs de certaines hormones et sont contenus dans de nombreux aliments d'origine végétale. Ainsi, le régime alimentaire pourrait modifier le métabolisme et la production d'hormones. Ces précurseurs sont contenus dans le soja, les baies et les noix. (107) Leur consommation semble non seulement influencer le métabolisme des hormones sexuelles mais également les enzymes intracellulaires, la prolifération et différenciation des cellules malignes, et l'angiogenèse.

Les études épidémiologiques supportent cette théorie car des taux élevés de lignanes et les isoflavonoïdes (Hormone like diphenolic phytoestrogens) sont retrouvés dans des régions avec un faible taux de cancer. (108) Ils semblent jouer un rôle dans la prévention du cancer.

Tantamango-Bartley et son équipe se sont intéressés à l'association des régimes alimentaires sans viande et l'incidence des cancers. (109) Ils ont recueilli 69 120 participants. Les rapports des risques (HR – hazard ratio) des risques de cancers des végétariens comparés aux omnivores ont été statistiquement significatifs pour les deux genres. Aussi, une association protectrice statistiquement significative a été trouvée entre les régimes végétariens et les cancers gastro-intestinaux pour les deux genres combinés et pour les femmes spécifiquement. Les végétariens semblent être associés à une diminution des risques des cancers du système digestif. Les régimes végétariens et végétaliens semblent protéger contre un ensemble de cancers. (109)

En revanche, dans cette étude de Fukagawa et al, une association inverse a été trouvée entre le régime végétalien et les cancers chez les femmes. Il est probable que l'augmentation des concentrations de IGF-I puisse augmenter le risque de cancers féminins. IGF-1 est un récepteur homologue à celui de l'insuline. Il contrôle la croissance cellulaire et il existe une association entre le taux d'IGF-I et certains cancers. Le régime végétalien augmente le taux d'IGF-1 dans le sang et la résistance à l'insuline. (110)

L'étude de Orlich MJ (111) est importante car elle est prospective. Il a sélectionné une grande variété d'habitudes alimentaires. Orlich MJ (111) a évalué dans son étude l'association entre le régime végétarien et les cancers colorectaux. L'étude a recruté 96 354 participants entre 2002 et 2007. Il a analysé l'alimentation à l'aide d'un questionnaire et a reparti les participants dans 4 groupes de végétariens. L'étude a duré 7,3 ans. C'est au total 380 cas de cancer du côlon et 110 cas de cancer rectal qui ont été diagnostiqués.

D'après son étude le régime végétarien réduirait l'incidence des cancers colorectaux. Les participants présentaient une faible consommation d'alcool et de tabac, ce qui réduit l'influence de ces facteurs non-alimentaires sur l'étude. Cependant, elle a quelques limites : les écarts dans l'estimation de la consommation alimentaire. Les données concernant l'alimentation des participants étaient des estimations individuelles et pouvaient être imprécises. Cependant, dans cette étude les omnivores consommaient

assez peu de viande et il est possible que les effets soient minimisés. De plus, ils existe probablement des risques encore inconnus aujourd'hui qui n'ont pas pu être mesurés.

Les piscivores seraient particulièrement protégés en comparaison avec les omnivores. S'il existe une relation de cause à effet, elle semblerait importante pour la prévention des cancers colorectaux. La nourriture contenant des fibres est liée à une diminution des risques. (98) Les végétariens consommeraient plus de fibres, et ont un plus faible indice de masse corporelle (BMI). (112) Les végétariens semblent vivre plus vieux, sont plus éduqués, plus sportifs et ils fument moins, boivent moins. Ils consomment une alimentation pauvre en graisse, et riche en fibres. (111) Ainsi, le régime végétarien semble être associé à une réduction du risque de tous les cancers colorectaux.

5. Le Jeûne

Par définition, le jeûne est le fait de se priver volontairement ou être privé de nourriture pendant une période de temps. On dit alors qu'on reste à jeun. Depuis le début des années 2000, le jeûne connaît un engouement massif auprès du public. Il existe différents types de jeûnes. Des articles, des magazines et sites internet font la promotion de ces pratiques en promettant une augmentation du bien-être, une réduction des effets de certaines maladies chroniques, ainsi qu'une meilleure longévité. La diète cétogène correspond à une alimentation très pauvre en glucides. Le jeûne intermittent correspond à un jeûne d'une durée de 48 heures entrecoupé de périodes d'alimentation. Depuis des publications scientifiques se sont intéressées aux effets du jeûne sur le cancer.

5.1 La restriction calorique

La restriction calorique consiste à réduire son apport calorique sans atteindre la malnutrition. Mengmeng a sélectionné 59 études pour comparer les effets de différents types de restrictions alimentaires sur l'initiation, la progression et les métastases du cancer. 90,9% des études ont montré que la restriction calorique a un rôle dans la prévention du cancer. (113)

Une autre méta-analyse conduite entre 1942 et 1994 a montré que les animaux soumis à la restriction calorique développaient à 55% moins de cancers du sein que les animaux témoins. (114)

Cependant, toutes ces études concernaient les animaux et on ignore encore les effets de ce régime sur l'homme. Il est difficilement imaginable d'appliquer ce régime à des patients souvent dénutris et fatigués à cause de leurs maladies.

5.2 Le régime cétogène

Le régime cétogène ou régime sans glucides est avec le jeûne intermittent, le régime le plus étudié en ce qui concerne les bénéfices face au cancer. Le régime cétogène est depuis longtemps utilisé dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant. Il est composé de très peu de glucides (moins de 50 g/jour), et d'un taux élevé de gras.

Cette alimentation semble priver la cellule cancéreuse de glucose pour sa production d'ATP. (115) La croissance des cellules cancéreuses du glioblastome est ralentie. Les cellules ne semblent pas capables de trouver d'alternative métabolique pour produire de l'ATP, comme le font les cellules saines. (116)

Une méta-analyse a montré que le régime dit cétogène est efficace dans la prévention du cancer dans 8 des 9 études étudiées. Une seule étude n'a pas permis d'affirmer que ce régime ralentit la croissance tumorale. Un des articles a montré que ce régime ralentit également la progression des métastases. (113) Nebeling et al (117) ont essayé de montrer les effets d'un régime cétogène sur deux patients atteints d'un astrocytome avancé. Les résultats montrent que l'absorption de glucose de la tumeur est réduit.

5.3 Le jeûne intermittent

Safdie a montré que le jeûne intermittent combiné à la chimiothérapie est sûr et affaiblit les effets secondaires du traitement. (118) Cependant, cette étude ne comportait que 10 patients. Le jeûne de courte durée semble protéger les cellules saines mais pas les cellules cancéreuses contre des doses élevées de chimiothérapie. Certains patients ont

volontairement accru leur jeûne jusqu'à 140 heures pendant et après la chimiothérapie. Six des patients qui ont bénéficié de la chimiothérapie ont rapporté une réduction de leur fatigue, des nausées, et des effets gastro-intestinaux pendant leur jeûne. Néanmoins, l'auteur n'a pas constaté d'évolution favorable de la maladie. (118)

Lee a étudié le jeûne de courte durée sur les animaux. Il a montré que des cycles de jeûne intermittent semblent sensibiliser les tumeurs. Cela pourrait augmenter l'efficacité des cures de chimiothérapie dans le traitement des cancers. (119)

Cependant, le jeûne intermittent a encore des résultats souvent controversés. Il est nécessaire de rassembler plus de preuves pour établir des conclusions sur ce régime.

Pour conclure, la recherche indique que la restriction calorique et le régime cétogène sont efficaces dans la prévention des cancers dans l'expérimentation animale. Plus d'essais cliniques sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la sécurité de ces régimes diététiques. Il est cependant nécessaire de rappeler que la malnutrition est un facteur bien plus important dans l'évolution de la maladie et qu'il est primordial de respecter les recommandations médicales.

6. Conclusion

Dans cet exposé, nous avons vu qu'il existe de nombreuses voies de prévention du cancer. Certaines aident même à la guérison et à la rémission. De plus, le coût des cancers pour la santé publique est élevé. Une meilleure prévention permettrait une population en meilleure santé, ainsi qu'une réduction du budget consacré à la santé. Il est important de rappeler que de nombreux facteurs de risques influencent négativement l'organisme. Les agents sont nombreux et bien connus : le tabac, l'alcool, la pollution... Nous nous sommes intéressés exclusivement aux facteurs influençant positivement l'organisme. Il sera nécessaire de prendre en compte l'ensemble des facteurs pour une meilleure prise en charge.

Tout d'abord, nous avons vu que les preuves scientifiques concernant l'exposition aux UVB réduisent le risque de survenue de nombreux types de cancer et augmentent les chances de rémission complète.

Ensuite, nous avons pu voir que le papillomavirus humain est un cancérigène pour la sphère orale. La meilleure stratégie pour combattre ces contaminations reste la prévention. L'agent pathogène est connu et un outil comme la vaccination est disponible. Il est aujourd'hui possible de réduire considérablement les cancers oraux en vaccinant, non seulement les filles, mais également les garçons avant la découverte de leur sexualité. Nous nous sommes intéressés ensuite à la pratique sportive et son influence sur le cancer. La pratique d'une activité sportive aérobie d'intensité modérée semble sûre et induit des changements favorables dans l'organisme pour la prévention et contre les récurrences.

L'alimentation semble être un facteur clé dans la prévention du cancer. Nous avons vu le cas de la curcumine et des fruits rouges qui semblent prévenir et protéger. La compréhension des mécanismes de régulation du cycle cellulaire permettront d'autres avancées. La curcumine comme d'autres molécules de notre alimentation pourront donc constituer un élément complémentaire du traitement pharmacologique classique.

Nous nous sommes également intéressés à la privation de nourriture pour prévenir le cancer. Nous avons vu que les effets secondaires liés à la chimiothérapie semblent atténués lors du jeûne du patient. Certains régimes permettraient également une moindre

incidence du cancer et meilleure rémission. Cela semble être le cas des régimes végétariens, et le régime cétogène.

Cependant, il faut bien garder à l'esprit que ces pistes thérapeutiques ne peuvent être que complémentaires d'un traitement médical classique. La tendance actuelle évolue vers un traitement global du patient, et vers un retour au « naturel ». Des cours de relaxation et de méditation commencent à prendre place dans certains hôpitaux. On traite de moins en moins une seule maladie, mais le patient dans sa globalité. Cela demande une entente multidisciplinaire ainsi qu'une réorganisation de l'ensemble du parcours de soins.

7. Glossaire

AKT	« Akt » ou « protéine kinase B » (PKB) est une protéine essentielle dans la signalisation des cellules.
Angiogenèse	L'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.
BCL2	BCL2 est un gène qui s'oppose à l'apoptose cellulaire.
CAG	Adénocarcinome gastrique ; cancer de l'estomac
Carcinome épidermoïde	Cancer de l'épithélium malpighien
Cellule NK	Natural Killer, cellules tueuses naturelles ou lymphocytes nuls, sont des cellules de l'immunité innée.
COX-1 ; COX-2	La cyclo-oxygénase est une enzyme.
Cytochrome P450	Les cytochromes P450, ou CYP, sont un groupe de plusieurs centaines d'enzymes .
EGF	Le facteur de croissance épidermique (<i>epidermal growth factor</i>) est une hormone protéique aux multiples actions, principalement trophiques.
Epinephrine	L' <i>épinéphrine</i> (ou adrénaline) est une hormone sécrétée par les médullo-surrénales, qui permet à l'organisme de répondre au stress.
ERBB2	HER2 est le nom plus connu du gène ErbB2 , signifie human epidermal growth factor receptor 2, c'est-à-dire récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.
GTP	Le guanosine triphosphate (GTP) est un coenzyme de transfert de groupements phosphate.
HNSCC :	Head and neck squamous cell carcinoma, Carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou
HPV	Le virus du papillome humain est un virus à ADN de la famille des Papillomaviridae.
IGF-1	L'IGF-1, insulin-like growth factor-1, encore appelée somatomédine C, est une hormone peptidique ayant une structure chimique semblable à celle de la proinsuline.
IL-1 ; IL-6	L'interleukine est une cytokine sécrétée par les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. Elle joue un rôle prééminent dans la réponse inflammatoire.
MYC	Myc est un proto-oncogène qui est sur-exprimé dans certains cancers humains.
NF-κB	NF-κB pour nuclear factor-kappa B est une protéine de la super-famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire.
P53	Le p53 (ou TP53 pour « tumor protein 53 ») est un facteur de transcription régulant de multiples fonctions cellulaires importantes comme la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie ou l'apoptose (mort cellulaire programmée).

sICAM-1	sICAM-1 appartient à la superfamille des <u>immunoglobulines</u> , qui comprend notamment les <u>anticorps</u> et les <u>récepteurs des cellules T</u> .
SRC	Src (prononcé «sarc», du mot sarcome) désigne une famille de gènes, que l'on trouve chez les animaux et des virus. Ce sont des proto-oncogènes.
STAT3	Le STAT3 (pour « Signal transducer and activator of transcription 3 ») est un facteur de transcription appartenant à la STAT.
UVB	Le rayonnement ultraviolet (UV) est une gamme de rayons émis par le soleil (315 à 280nm)
VDRs	Le récepteur de la vitamine D (VDR) est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement la vitamine D.

8. Bibliographie

1. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – Le cancer en chiffres – Epidémiologie du cancer [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html>
2. Cancer WHO [Internet]. World Health Organization. [cité 27 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
4. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 27 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
5. E-Cancer : épidémiologie cancer [Internet]. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
6. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 21 janv 1993;328(3):184-94.
7. Dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu'un-cancer/Dysfonctionnement-de-la-cellule>
8. Siddiqui I, Sanna V, Ahmad N, Sechi M, Mukhtar H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 24 juin 2015;1348.
9. Vang O, Pezzuto JM. Introduction to Resveratrol and Health: 3rd International Conference. *Ann N Y Acad Sci*. août 2015;1348(1):v-vi.
10. Foulds L. Neoplastic development. Vol. 2: ... London: Acad. Press; 1975. 729 p.
11. Stracke ML, Liotta LA. Multi-step cascade of tumor cell metastasis. *Vivo Athens Greece*. 1992;6(4):309-16.
12. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1 sept 1988;319(9):525-32.
13. Larousse É. Définitions : oncogène - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/oncog%C3%A8ne/55998>
14. Sa G, Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Div*. 2008;3(1):14.
15. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*. 17 mai 2001;411(6835):342-8.
16. Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res*. 15 avr 2001;61(8):3230-9.
17. Friedberg EC, Friedberg EC, éditeurs. DNA repair and mutagenesis. 2nd ed. Washington, D.C: ASM Press; 2006. 1118 p.
18. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 24 avr 1997;386(6627):761, 763.
19. Henriksson M, Lüscher B. Proteins of the Myc network: essential regulators of

- cell growth and differentiation. *Adv Cancer Res.* 1996;68:109-82.
20. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature.* 2 juill 1992;358:15.
 21. Grant WB. Roles of Solar UVB and Vitamin D in Reducing Cancer Risk and Increasing Survival. *Anticancer Res.* 3 janv 2016;36(3):1357-70.
 22. Moukayed M, Grant WB. Molecular Link between Vitamin D and Cancer Prevention. *Nutrients.* 30 sept 2013;5(10):3993-4021.
 23. Schernhammer ES, Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer.* 8 mars 2004;90(5):941-3.
 24. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences.* déc 2006;22(12):1095-100.
 25. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* sept 1980;9(3):227-31.
 26. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* oct 2005;97(1-2):93-101.
 27. Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L, et al. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer.* 10 déc 2004;112(5):865-71.
 28. Tran B, Lucas R, Kimlin M, Whiteman D, Neale R, Australian Cancer Study. Association between ambient ultraviolet radiation and risk of esophageal cancer. *Am J Gastroenterol.* déc 2012;107(12):1803-13.
 29. Tran B, Jordan SJ, Lucas R, Webb PM, Neale R. Association between ambient ultraviolet radiation and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa.* nov 2012;5(11):1330-6.
 30. Tran B, Whiteman DC, Webb PM, Fritschi L, Fawcett J, Risch HA, et al. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol.* déc 2013;37(6):886-92.
 31. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* mars 2007;85(3):860-8.
 32. Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control CCC.* mars 2004;15(2):149-58.
 33. Porojnicu AC, Robsahm TE, Ree AH, Moan J. Season of diagnosis is a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma: a possible role of sun-induced vitamin D. *Br J Cancer.* 5 sept 2005;93(5):571-4.
 34. Lim H-S, Roychoudhuri R, Peto J, Schwartz G, Baade P, Møller H. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer.* 119(7):1530-6.
 35. Hakko H, Räsänen P, Niemelä A, Koivukangas J, Mainio A. Season of tumor surgery in relation to deaths among brain tumor patients: does sunlight and month of surgery play a role in brain tumor deaths? *Acta Neurochir (Wien).* nov 2009;151(11):1369-75.
 36. Tampellini M, Polverari RS, Ottone A, Alabiso I, Baratelli C, Bitossi R, et al. Circannual variation of efficacy outcomes in patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer and treated with first-line chemotherapy. *Chronobiol Int.* 2015;32(10):1359-66.
 37. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer*

Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. févr 2005;14(2):467-75.

38. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* juin 2016;108(6):djv403.

39. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. *Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines.* Lyon, France : Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer ; distributed by WHO Press; 2007. 626 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).

40. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* sept 2016;4(9):e609-616.

41. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 27 mars 2012;344:e1401.

42. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2008;26(4):612-9.

43. Lee L, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Research.* 12 juin 2017;6:866.

44. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 mai 2015;15(5):565-80.

45. Hirth JM, Chang M, Resto VA, Guo F, Berenson AB. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine.* juin 2017;35(27):3446-51.

46. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PloS One.* 2013;8(7):e68329.

47. Garland SM, Molesworth EG, Machalek DA, Cornall AM, Tabrizi SN. How to best measure the effectiveness of male human papillomavirus vaccine programmes? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2015;21(9):834-41.

48. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis.* 1 déc 2012;206(11):1645-51.

49. Skinner SR, Apter D, De Carvalho N, Harper DM, Konno R, Paavonen J, et al. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(3):367-87.

50. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer.* 27 mai 2014;110(11):2804-11.

51. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab.* mars 2016;23(3):554-62.

52. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev*

- Cancer. mars 2008;8(3):205-11.
53. Catoire M, Kersten S. The search for exercise factors in humans. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* mai 2015;29(5):1615-28.
 54. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer.* 15 févr 2015;136(4):E197-202.
 55. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* août 2012;8(8):457-65.
 56. Huerta JM, Chirlaque MD, Molina AJ, Amiano P, Martín V, Fernández-Villa T, et al. Physical activity domains and risk of gastric adenocarcinoma in the MCC-Spain case-control study. Ali R, éditeur. *PLOS ONE.* 6 juill 2017;12(7):e0179731.
 57. Brown JC, Troxel AB, Ky B, Damjanov N, Zemel BS, Rickels MR, et al. Dose-response Effects of Aerobic Exercise Among Colon Cancer Survivors: A Randomized Phase II Trial. *Clin Colorectal Cancer.* mars 2018;17(1):32-40.
 58. Paschos KA, Canovas D, Bird NC. The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the development of liver metastasis. *Cell Signal.* mai 2009;21(5):665-74.
 59. Cramer H, Lauche R, Klose P, Dobos G, Langhorst J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions for colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* janv 2014;23(1):3-14.
 60. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci-BANGALORE-.* 2004;87:44-53.
 61. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2005;41(13):1955-68.
 62. Wilken R, Veena MS, Wang MB, Srivatsan ES. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer.* 2011;10(1):12.
 63. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* févr 1991;57(1):1-7.
 64. Chakravarti N, Myers JN, Aggarwal BB. Targeting constitutive and interleukin-6-inducible signal transducers and activators of transcription 3 pathway in head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin (diferuloylmethane). *Int J Cancer.* 15 sept 2006;119(6):1268-75.
 65. Chakravarti N, Kadara H, Yoon D-J, Shay JW, Myers JN, Lotan D, et al. Differential inhibition of protein translation machinery by curcumin in normal, immortalized, and malignant oral epithelial cells. *Cancer Prev Res Phila Pa.* mars 2010;3(3):331-8.
 66. Crowell JA, Steele VE, Fay JR. Targeting the AKT protein kinase for cancer chemoprevention. *Mol Cancer Ther.* août 2007;6(8):2139-48.
 67. Wang D, Veena MS, Stevenson K, Tang C, Ho B, Suh JD, et al. Liposome-encapsulated curcumin suppresses growth of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in xenografts through the inhibition of nuclear factor kappaB by an AKT-independent pathway. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 oct 2008;14(19):6228-36.
 68. Siwak DR, Shishodia S, Aggarwal BB, Kurzrock R. Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of IkappaB kinase and nuclear factor kappaB activity and are independent of the B-Raf/mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the Akt pathway. *Cancer.* 15 août 2005;104(4):879-90.

69. Aoki H, Takada Y, Kondo S, Sawaya R, Aggarwal BB, Kondo Y. Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas in vitro and in vivo through induction of autophagy: role of Akt and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol Pharmacol.* juill 2007;72(1):29-39.
70. Lin L, Hutzen B, Ball S, Foust E, Sobo M, Deangelis S, et al. New curcumin analogues exhibit enhanced growth-suppressive activity and inhibit AKT and signal transducer and activator of transcription 3 phosphorylation in breast and prostate cancer cells. *Cancer Sci.* 1 sept 2009;100(9):1719-27.
71. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 11 sept 2008;359(11):1116-27.
72. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer.* 15 juin 2008;112(12):2710-9.
73. Chun K-S, Keum Y-S, Han SS, Song Y-S, Kim S-H, Surh Y-J. Curcumin inhibits phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin through suppression of extracellular signal-regulated kinase activity and NF- κ B activation. *Carcinogenesis.* 1 sept 2003;24(9):1515-24.
74. Bisht S, Maitra A. Systemic delivery of curcumin: 21st century solutions for an ancient conundrum. *Curr Drug Discov Technol.* sept 2009;6(3):192-9.
75. Mach CM, Mathew L, Mosley SA, Kurzrock R, Smith JA. Determination of minimum effective dose and optimal dosing schedule for liposomal curcumin in a xenograft human pancreatic cancer model. *Anticancer Res.* juin 2009;29(6):1895-9.
76. Phillips JM, Clark C, Herman-Ferdinandez L, Moore-Medlin T, Rong X, Gill JR, et al. Curcumin inhibits skin squamous cell carcinoma tumor growth in vivo. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* juill 2011;145(1):58-63.
77. Krishnaswamy K, Goud VK, Sesikeran B, Mukundan MA, Krishna TP. Retardation of experimental tumorigenesis and reduction in DNA adducts by turmeric and curcumin. *Nutr Cancer.* 1998;30(2):163-6.
78. Inano H, Onoda M, Inafuku N, Kubota M, Kamada Y, Osawa T, et al. Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with γ -rays. *Carcinogenesis.* 1 juin 1999;20(6):1011-8.
79. Pal S, Choudhuri T, Chattopadhyay S, Bhattacharya A, Datta GK, Das T, et al. Mechanisms of curcumin-induced apoptosis of Ehrlich's ascites carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2 nov 2001;288(3):658-65.
80. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2008;14(14):4491-9.
81. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC, others. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23(1/A):363-398.
82. Ireson C, Orr S, Jones DJ, Verschoyle R, Lim CK, Luo JL, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.* 1 févr 2001;61(3):1058-64.
83. Graziewicz M, Wink DA, Laval F. Nitric oxide inhibits DNA ligase activity: potential mechanisms for NO-mediated DNA damage. *Carcinogenesis.* 1996;17(11):2501-5.

84. Oda Y. Inhibitory effect of curcumin on SOS functions induced by UV irradiation. *Mutat Res.* oct 1995;348(2):67-73.
85. Thapliyal R, Maru GB. Inhibition of cytochrome P450 isozymes by curcumins in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* juin 2001;39(6):541-7.
86. Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y, Fujisawa M, Okada S. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol.* janv 2003;92(1):33-8.
87. Faria A, Pestana D, Teixeira D, de Freitas V, Mateus N, Calhau C. Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines. *Phytother Res PTR.* déc 2010;24(12):1862-9.
88. Zu X, Zhang Z, Zhang X, Yoshioka M, Yang Y, Li J. Anthocyanins extracted from Chinese blueberry (*Vaccinium uliginosum* L.) and its anticancer effects on DLD-1 and COLO205 cells. *Chin Med J (Engl).* oct 2010;123(19):2714-9.
89. Kanaya N, Adams L, Takasaki A, Chen S. Whole blueberry powder inhibits metastasis of triple negative breast cancer in a xenograft mouse model through modulation of inflammatory cytokines. *Nutr Cancer.* 2014;66(2):242-8.
90. Jeyabalan J, Aqil F, Munagala R, Annamalai L, Vadhanam MV, Gupta RC. Chemopreventive and Therapeutic Activity of Dietary Blueberry against Estrogen-Mediated Breast Cancer. *J Agric Food Chem.* 7 mai 2014;62(18):3963-71.
91. Wilson AJ, Fadare O, Beeghly-Fadiel A, Son D-S, Liu Q, Zhao S, et al. Aberrant over-expression of COX-1 intersects multiple pro-tumorigenic pathways in high-grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 4 mai 2015;6(25):21353-68.
92. Lin W, Li Z. Blueberries inhibit cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 activity in human epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett.* juin 2017;13(6):4897-904.
93. Wang E, Liu Y, Xu C, Liu J. Antiproliferative and proapoptotic activities of anthocyanin and anthocyanidin extracts from blueberry fruits on B16-F10 melanoma cells. *Food Nutr Res.* janv 2017;61(1):1325308.
94. Bunea A, Rugină D, Sconța Z, Pop RM, Pinteș A, Socăciu C, et al. Anthocyanin determination in blueberry extracts from various cultivars and their antiproliferative and apoptotic properties in B16-F10 metastatic murine melanoma cells. *Phytochemistry.* nov 2013;95:436-44.
95. Larousse É. Définitions : végétarisme - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/v%C3%A9g%C3%A9tarisme/81259>
96. Larousse É. Définitions : véganisme - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 9 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/v%C3%A9ganisme/10910804>
97. Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Knutsen R, Jacobsen BK, Fan J, Beeson WL, et al. Are strict vegetarians protected against prostate cancer? *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2016;103(1):153-60.
98. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GE. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J Acad Nutr Diet.* déc 2013;113(12):1610-9.
99. Bardia A, Platz EA, Yegnasubramanian S, De Marzo AM, Nelson WG. Anti-inflammatory drugs, antioxidants, and prostate cancer prevention. *Curr Opin Pharmacol.* août 2009;9(4):419-26.
100. Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to

- food antigens. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2001;40(10):1175-9.
101. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer.* 20 nov 2005;117(4):667-9.
 102. Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S, et al. Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mars 2007;16(3):538-45.
 103. Key TJ, Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Schmidt JA, Travis RC. 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.* 1 juill 2014;100(Supplement_1):378S-385S.
 104. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):532S-538S.
 105. Zamora-Ros R, Béraud V, Franceschi S, Cayssials V, Tsilidis KK, Boutron-Ruault M-C, et al. Consumption of fruits, vegetables and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer.* 01 2018;142(3):449-59.
 106. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.* 1990;201:3-23.
 107. Coward L, Barnes NC, Setchell KDR, Barnes S. Genistein, daidzein, and their .beta.-glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem.* nov 1993;41(11):1961-7.
 108. Hullar MAJ, Burnett-Hartman AN, Lampe JW. Gut microbes, diet, and cancer. *Cancer Treat Res.* 2014;159:377-99.
 109. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Fraser G. Vegetarian Diets and the Incidence of Cancer in a Low-risk Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 févr 2013;22(2):286-94.
 110. Fukagawa NK, Anderson JW, Hageman G, Young VR, Minaker KL. High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am J Clin Nutr.* sept 1990;52(3):524-8.
 111. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2015;175(5):767.
 112. Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am J Clin Nutr.* mai 2009;89(5):1607S.
 113. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(12):e115147.
 114. Dirx MJM, Zeegers MPA, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 20 sept 2003;106(5):766-70.
 115. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future Oncol Lond Engl.* juill 2013;9(7):959-76.
 116. Maroon J, Bost J, Amos A, Zuccoli G. Restricted Calorie Ketogenic Diet for the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *J Child Neurol.* août 2013;28(8):1002-8.
 117. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports.

J Am Coll Nutr. avr 1995;14(2):202-8.

118. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging*. 31 déc 2009;1(12):988-1007.

119. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 7 mars 2012;4(124):124ra27.

CARBONNE Jonathan – Facteurs de protection et de survie à un cancer

(Thèse : Chir. Dent. : Lyon : 2018.066)
N°2018 LYO 1D 066

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur. L'apparition d'une tumeur est un processus complexe qui nécessite plusieurs étapes. La littérature tout public et le web noient les patients sous des informations contradictoires concernant les facteurs potentiellement protecteurs du cancer.

Nous avons, dans ce travail, essayé de déterminer quels facteurs font l'objet d'études scientifiques. En effet, certains facteurs semblent diminuer l'apparition du cancer tels que : la vitamine D, la vaccination contre le papillomavirus humain ou encore la pratique de sports. Il existe aussi des facteurs liés à l'alimentation : la curcumine, les fruits rouges, le régime alimentaire ou bien, à l'inverse le jeûne. Certains de ces facteurs ont prouvé leur efficacité et sont étudiés depuis longtemps, d'autres restent encore des pistes à approfondir.

La tendance actuelle de la médecine évolue vers un traitement global du patient, et vers un retour au « naturel ». On traite de moins en moins une seule maladie, mais le patient dans sa globalité. C'est pourquoi, il serait pertinent de prendre en compte non seulement les facteurs de risque mais aussi les facteurs bénéfiques au patient améliorant ainsi la prévention du cancer.

Mots clés :

- protection
- prévention
- cancer

Mots clés en anglais :

- cancer
- prevention
- protection

Jury :

Président :
Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier ROBIN
Madame la Docteur Anne-Gaëlle CHAUX
Monsieur le Docteur Cyril VILLAT
Madame la Docteur Aline DESOUTTER

Adresse de l'auteur :

Jonathan CARBONNE
jow.ennobrac@gmail.com