

# Antioxydants et anticancéreux

Par Ian Johnson\*

*Des aliments enrichis en antioxydants et en inhibiteurs de la cancérogenèse, que l'on trouve naturellement dans les fruits et les légumes, pourraient-ils diminuer la fréquence des maladies cardiovasculaires et des cancers ?*

\* Institute of Food Research, Norwich Research Park, Colney, Norwich, NR4 7UA Royaume-Uni.

**D**urant la majeure partie de l'histoire de l'humanité, les principales causes de décès ont été la mortalité infantile et les maladies infectieuses. Seule une minorité d'individus survivaient suffisamment longtemps pour endurer les maladies liées à l'âge. Avec les progrès de la médecine et de l'hygiène, la mortalité précoce recule dans les pays industrialisés tandis que de plus en plus d'individus succombent à des maladies dégénératives telles que les cancers, les maladies cardiaques et les attaques cérébrovasculaires. D'où l'intérêt croissant que l'on accorde aux propriétés de certains aliments, censés empêcher ou retarder ces maladies.

Étant donné l'abondance et la variété des régimes alimentaires occidentaux, il semble difficile de croire qu'ils puissent être globalement déficients en nutriments ou d'autres constituants essentiels. Toutefois, il existe de bonnes raisons de penser que les êtres humains sont biologiquement adaptés à un régime majoritairement d'origine végétale, qui diffère radicalement de ceux auxquels beaucoup de sociétés riches sont accoutumées. La rareté des maladies coronariennes et de certains types de cancers dans les communautés rurales de nombreux pays asiatiques et africains est bien établie ; en Europe, ces maladies sont plus communes dans les pays du Nord que sur le pourtour méditerranéen. Une partie de l'explication réside probablement dans les importantes variations de consommation de fruits et de végétaux selon les régions du monde.

Au cours de leur évolution, les hommes ont été avant tout des chasseurs-cueilleurs. Les estimations actuelles suggèrent que le régime des premiers âges de l'humanité était composé principalement de fruits, de feuilles et de racines. De tels aliments ont une faible densité énergétique – 5 kg devaient fournir 2 000 kcal par jour – mais sont en revanche riches en micronutriments (vitamines, caroténoïdes, peptides et minéraux) et en métabolites secondaires (c'est-à-dire non

indispensables à la croissance et à la reproduction de la plante) biologiquement actifs : flavonoïdes, phytostérols, glucosinolates, etc. Beaucoup de ces métabolites, qui agissent chez les plantes comme des pesticides naturels, ont été longtemps assimilés à des toxines potentielles. Mais avec l'acquisition des connaissances sur leurs effets biologiques, on prend conscience de leurs facultés à interagir avec les cellules et les tissus, de manière bénéfique pour l'organisme (1). Notre adaptation biologique ancienne à ces aliments d'origine végétale peut expliquer que, dans les sociétés modernes, un apport élevé en fruits et légumes semble protéger contre bon nombre de maladies dégénératives, dont les cancers (notamment du poumon, de l'estomac et du pancréas) (2). Aussi, l'industrie agroalimentaire a-t-elle vite reconnu l'intérêt de développer des produits fonctionnels qui pourraient apporter certains des bénéfices du régime « chasseur-cueilleur ». Les « aliments fonctionnels », ou « alicaments » (*vitafoods*) et autres « nutraceutiques » sont les manifestations de cette nouvelle tendance commerciale.

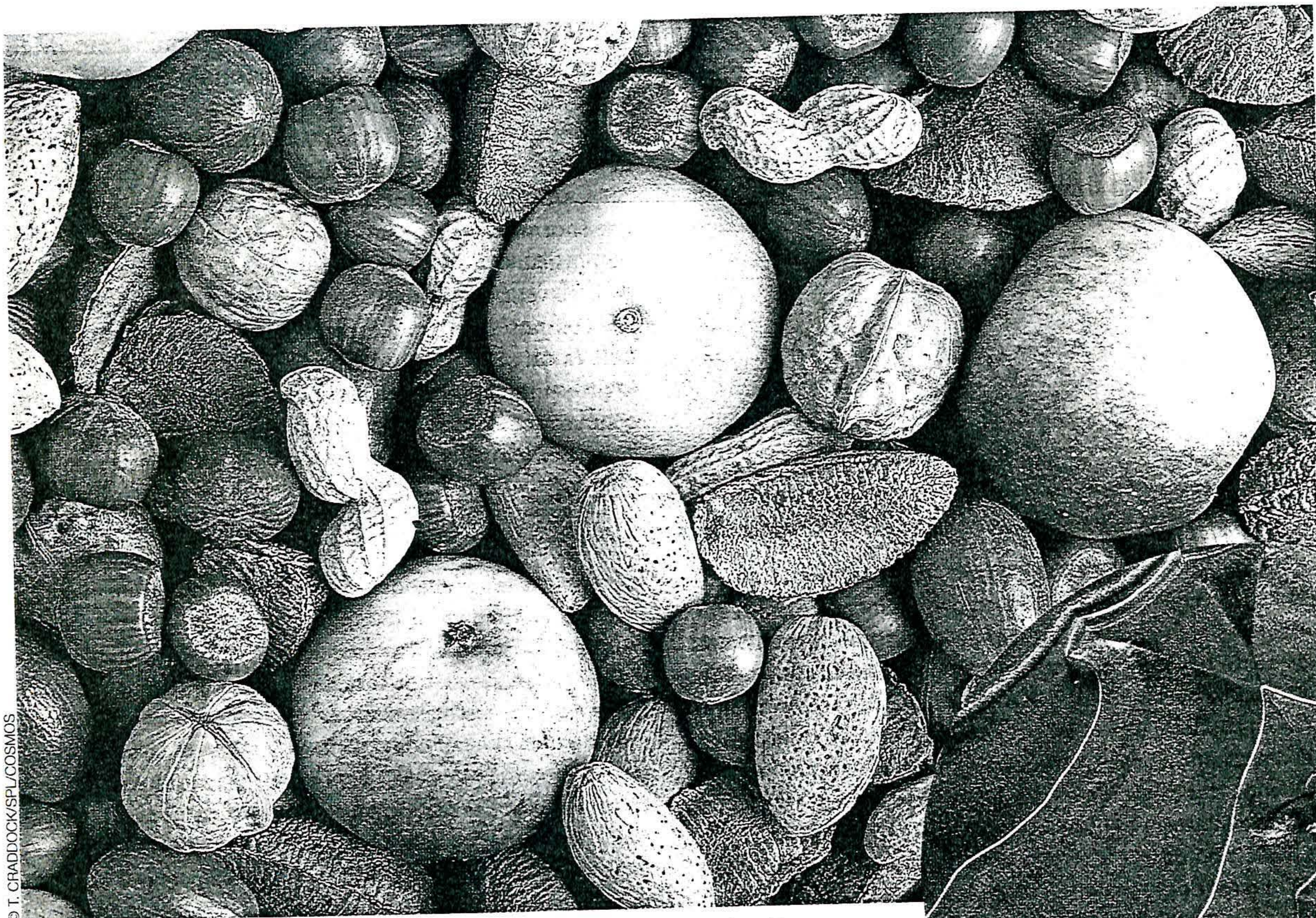
## > Antioxydants et cancer

Prenons l'exemple du rôle préventif de certains aliments sur le cancer. Cette pathologie peut être considérée essentiellement comme une expansion des cellules dans un tissu, au-delà du nombre approprié à sa croissance et sa fonction normales. La carcinogenèse est la suite complexe d'événements qui aboutit à cet état. Le processus débute par une phase d'initiation, durant laquelle une cellule primordiale acquiert une mutation qui la rend différente de ses voisines et lui permet de se multiplier pour former une lésion, encore indétectable. Pendant la phase dite de promotion, d'autres mutations entraînent la perte de l'état différencié des cellules et de leur localisation spatiale au sein du tissu ; si bien que les cellules, désormais malignes, s'échappent du tissu et gagnent des territoires éloignés où elles forment des tumeurs secondaires.

Dans la plupart des cancers humains, les mécanismes génotoxiques à l'origine des mutations ne sont pas définis avec précision. La fumée de cigarette est une source bien établie de substances cancérogènes. De nombreux agents mutagènes, qui pourraient être la cause du cancer de

(1) I.T. Johnson *et al.* (1994) *Nutr. Res. Rev.* 7, 175-204.

(2) G. Block *et al.* (1992) *Nutr. Cancer* 18, 1-29.



© M.L. WALKER/PHOTO RESEARCHERS/COSMOS

Les amandes, les noix et les noisettes sont riches en vitamine E, un antioxydant. D'autres fruits, moins riches en vitamine E, telle la pomme, contiennent des flavonoïdes, composés phénoliques aux propriétés antioxydantes. À droite, une vitamine cristallisée.

l'intestin, ont été détectés dans les selles humaines; parmi eux, les amines hétérocycliques dérivées des protéines lors de la cuisson, et les nitrosamines synthétisés par les bactéries fécales. Les chercheurs s'intéressent également de près aux effets mutagènes des espèces activées de l'oxygène générées par la respiration. Ce processus débute par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ), formant un radical superoxyde qui peut ensuite acquérir un nouvel électron et se combiner avec des protons ( $H^+$ ) pour donner le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). En présence d'ions métalliques, tels que les ions ferreux ( $Fe^{2+}$ ) et cuivre ( $Cu^{2+}$ ), le peroxyde d'hydrogène peut se décomposer en radicaux hydroxyl ( $OH^\cdot$ ) très réactifs, qui endommagent directement l'ADN ou participent à des chaînes de réaction détériorant les membranes lipidiques des cellules.

Pour se défendre contre cette menace à leur intégrité cellulaire, les plantes et les animaux ont développé de nombreux systèmes reposant sur des enzymes et sur des antioxydants solubles dans l'eau ou dans les lipides. Ces défenses sont déployées sur les sites les plus vulnérables aux dommages oxydatifs, et dépendent souvent, chez l'animal et l'homme, des antioxydants fournis par l'alimentation d'origine végétale. Les antioxydants alimentaires majeurs sont la vitamine E et la vitamine C (acide ascorbique). Mais beaucoup d'autres substances, dont les nombreux pigments caroténoïdes (carotènes et xanthophylles) et les phénols (notamment les flavonoïdes), possèdent aussi une activité antioxydante importante.

La vitamine E, liposoluble, se trouve dans les noix, les huiles végétales (soja, maïs, coton), les margarines et les céréales. Le terme générique « vitamine E » correspond en fait à 8 substances différentes : les tocophérols  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$ , et les tocotriénols  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$ . Ces substances s'incorporent

facilement dans les membranes cellulaires qui, étant riches en acides gras polyinsaturés facilement oxydables, sont très exposées aux dommages induits par les radicaux libres dérivés du métabolisme. Les réactions en chaîne amorcées par les radicaux hydroxyl peuvent être stoppées par la formation d'un radical stable dérivé de la vitamine E, laquelle est ensuite régénérée par la vitamine C de telle manière que la surveillance de la menace oxydante est maintenue.

### > Vitamine E et $\beta$ -carotène

Bien qu'il soit rare de constater des symptômes évidents de déficience en vitamine E, il est vraisemblable qu'un apport supérieur à celui requis pour éviter une déficience puisse assurer une meilleure protection contre les dommages oxydatifs. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que la vitamine E – de même que la vitamine C et le  $\beta$ -carotène, le précurseur essentiel de la vitamine A – a un rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires (3) et que le risque de cancer est inversement corrélé à son ingestion (4). Il est possible, toutefois, que la vitamine E ne soit qu'un marqueur d'autres caractéristiques cachées du régime alimentaire à base végétale. En effet, les quelques essais d'intervention (5) utilisant la vitamine E pour réduire l'incidence du cancer n'ont pas été très concluants. Ainsi, une étude menée sur quelque 29 000 fumeurs finlandais n'a pas trouvé de réduction de l'incidence du cancer du poumon, chez des sujets qui ingéraient 5 fois l'apport journalier recommandé (50 mg/jour) d' $\alpha$ -tocophérol (la vitamine E la plus active), pendant 6 ans (6). Cette conclusion

(3) A.T. Diplock et al. (1998) *Br. J. Nutr.* 80, Suppl. 1, S77-S112.

(4) K.F. Gey et al. (1987) *Am. J. Clin. Nutr.* 45 (Suppl.), 1368-1377.

(5) Étude d'intervention : étude randomisée qui compare chez un large échantillon de volontaires l'influence d'une substance administrée à une dose donnée, pendant une longue période, sur l'apparition d'une maladie.

(6) Alpha-Tocopherol, Beta-Caroten Cancer Prevention Study Group (1998) *N. Engl. J. Med.* 338, 1029-1035.

est aussi valable pour le  $\beta$ -carotène (20 mg par jour, pendant 6 ans), pour lequel l'étude a même montré une association de ce caroténoïde avec une augmentation apparente de l'incidence du cancer du poumon (6). Cependant, ces effets négatifs pourraient être restreints aux circonstances particulières caractérisant cette étude : les sujets recevaient des quantités relativement élevées de  $\beta$ -carotène, et avaient un long passé de grands fumeurs.

(7) T.E. McAlindon *et al.* (1996) *Arthritis Rheum.* 39, 648-656.

Les dommages oxydatifs cumulés dans les tissus conjonctifs seraient aussi en cause dans le développement de maladies dégénératives liées à l'âge, comme l'arthrose, caractérisée par la destruction des cartilages articulaires. Les études épidémiologiques n'ont fourni que peu d'éléments indiquant un lien entre l'incidence de cette pathologie

articulaire et l'ingestion de nutriments antioxydants. Mais il semble que le taux de progression de la maladie soit plus faible chez les individus qui consomment des doses élevées de vitamines C et E (7), et que le traitement à base de vitamine E réduise la douleur.

Outre les vitamines, les tissus végétaux contiennent une énorme variété de substances phénoliques possédant un ou plusieurs anneaux aromatiques; elles sont responsables de la flaveur, de la couleur et de la texture de ces aliments. Les composés les plus simples comprennent des monophénols (à un seul anneau benzénique), le groupe de l'acide hydroxycinnamique, qui comporte les dérivés de l'acide p-coumarique, l'acide caféique et l'acide férulique, les flavonoïdes et leurs glycosides (catéchines, proanthocyanines,

### L'étude SU.VI.MAX

**S**U.VI.MAX (1) est l'une des plus grandes études épidémiologiques jamais réalisées dans le monde dans le domaine de la prévention nutritionnelle des grands problèmes de santé publique. Ses objectifs spécifiques sont de préciser les liens existant entre l'alimentation et la santé et de mesurer l'impact d'un apport équilibré de vitamines et minéraux antioxydants, à doses nutritionnelles, dans la réduction de l'incidence des pathologies cardiovasculaires et des cancers, et de la mortalité qui s'ensuit.

L'étude, coordonnée par l'Institut scientifique et technique de la nutrition et de l'alimentation (ISTNA), au Conservatoire national des arts et métiers (CNAM, Paris), et par 4 coordinateurs régionaux, à Paris, Nancy, Grenoble et Tours, implique 13735 adultes (hommes de 45 à 60 ans et femmes de 35 à 60 ans). Ils ont été recrutés à partir d'un panel de 80 000 sujets sélectionnés au niveau national, suite à un appel lancé par les chercheurs à l'occasion d'une campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale). La composition de la cohorte est proche de celle de la population nationale pour les classes d'âge concernées. L'inclusion des sujets a été réalisée entre octobre 1994 et mai 1995. La durée de la surveillance a été fixée à huit ans.

SU.VI.MAX repose sur l'hypothèse que des apports insuffisants en vitamines (C, E,  $\beta$ -carotène) et en oligoéléments antioxydants (sélénium et zinc) sont susceptibles de réduire les capacités de défense de l'organisme contre les agressions des dérivés activés de l'oxygène impliqués dans le déterminisme du développement des cancers et des maladies cardiovasculaires. Une association entre la consommation de fruits et légumes ou de vitamines et minéraux antioxydants et un moindre risque de cancers ou de maladies cardiovasculaires a été largement retrouvée dans de nombreuses études épidémiologiques (2). Cependant, la nature même des études épidémiologiques d'observation ne permet pas de tirer de conclusions sur l'existence d'un lien de causalité. Seuls les essais d'intervention dans lesquels la présence du facteur suspecté est modifiée dans un groupe de sujets, alors qu'il n'est pas modifié dans l'autre groupe (par l'utilisation d'un placebo) permettent d'établir ce lien.

Dans le cas de SU.VI.MAX, il s'agit de comparer deux groupes de sujets recevant de façon continue, et selon les mêmes modalités, pour un groupe, une association de minéraux (sélénium, zinc) et de vitamines ( $\beta$ -carotène, C, E) donnés à doses nutritionnelles, et pour l'autre groupe, un placebo. L'attribution du type de supplément a été effectuée, en double insu, par tirage au sort individuel. Les quantités journalières, ajoutées aux apports naturels par l'alimentation, permettent d'assurer des apports qui se situent entre 1 et 3 fois les apports

nutritionnels recommandés :  $\beta$ -carotène (6 mg/j), vitamine C (120 mg/j), vitamine E (30 mg/j), zinc (20 mg/j), sélénium (100  $\mu$ g/j). Ces doses correspondent à des niveaux non pharmacologiques, dénués de toxicité, qui pourraient être obtenus grâce à des conseils alimentaires ou à la consommation d'aliments enrichis. À cet égard, l'étude SU.VI.MAX se situe dans une finalité « nutritionnelle » et non pas « pharmacologique ». La surveillance des participants à l'étude se fait grâce à un minitel optimisé par un boîtier périphérique (processeur, mémoire et logiciels), remis gratuitement à chacun, qui permet d'améliorer l'ergonomie du minitel (notamment sa rapidité) et de fonctionner hors commutation téléphonique (d'où l'absence de frais de communication). Les données saisies par le participant, cryptées, sont téléchargées sur un serveur. Tous les événements-santé, la « consommation médicale », l'observance de la prise du supplément et la morbidité ressentie sont recueillis chaque mois sur le boîtier minitel par le participant. Tous les deux mois, celui-ci évalue sur le boîtier minitel sa consommation alimentaire de 24 heures, grâce à un document iconographique spécialement conçu à cet effet (livre photo alimentaire). De plus, des équipes médicales se déplacent à bord de 2 unités mobiles spécialement aménagées et qui stationnent entre 3 et 20 jours au niveau des centres hospitaliers des 65 villes-étapes. À l'occasion de ce contact, est réalisé un bilan médical comprenant un bilan clinique et/ou biologique. Par son ampleur, le large échantillon de population suivi, le caractère longitudinal de l'étude (l'analyse des facteurs est réalisée par succession d'examen, au cours du temps), SU.VI.MAX constitue un terrain d'investigation privilégié dans de nombreux domaines : mise au point et validation d'indicateurs, recueil de données longitudinales cliniques, biologiques, épidémiologiques, économiques, alimentaires, sur l'environnement, le mode de vie, etc. Grâce à la bonne participation des « suvimaxiens », cette étude peut permettre des avancées scientifiques, bien au-delà des objectifs spécifiques fixés.

Serge Hercberg

Directeur de recherche Inserm, coordinateur national de l'étude SU.VI.MAX, directeur de l'Institut scientifique et technique de la nutrition et de l'alimentation (ISTNA), Conservatoire national des arts et métiers (CNAM), 2, rue Conté, 75002 Paris.

- (1) Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants.
- (2) P. Galan *et al.* (1997) *Cah. Nutr. Diet.* 32, 359-370.

Pour en savoir plus  
[www2.cnam.fr/suvmix/](http://www2.cnam.fr/suvmix/)

anthocyanidines et flavonols). À l'autre extrémité de l'échelle de taille moléculaire des phénols se trouvent les tannins, un groupe mal défini de substances phénoliques hydrosolubles et de haute masse moléculaire. L'intérêt des scientifiques se focalise surtout sur les flavonoïdes, en partie en raison de leurs propriétés antioxydantes, et de leurs effets anticancéreux potentiels.

L'apport quotidien moyen de flavonoïdes fourni par l'alimentation (fruits tels que la pomme, légumes, thé, vin, bière) a été estimé à environ 20-30 mg en Europe occidentale. Les études épidémiologiques suggèrent que cet apport est inversement corrélé au risque de maladie cardiovasculaire (8). Bien qu'il semble que la biodisponibilité des flavonoïdes (leur concentration dans le sang) soit faible – ils sont en effet rapidement transformés par le métabolisme –, les études expérimentales récentes ont établi que les flavonoïdes dérivés du vin rouge et du thé peuvent être absorbés au niveau intestinal et détectés dans le plasma où ils joueraient un rôle important dans la protection contre le dommage oxydatif des LDL (lipoprotéines de basse densité) (9). Ils pourraient ainsi contribuer à réduire la croissance de la plaque athéromateuse, à laquelle contribuent les LDL oxydés et qui constitue la première lésion de la maladie coronarienne. Les flavonoïdes atteignent aussi des taux biologiquement significatifs dans d'autres tissus (10), tandis que ceux qui demeurent dans la lumière intestinale sans passer dans le sang pourraient tout de même bénéficier aux cellules de la muqueuse intestinale, en agissant comme antioxydants.

### > Le potentiel des flavonoïdes

Outre ces propriétés cardioprotectrices, les substances phénoliques sont capables d'activer des mécanismes naturels de défense anticancéreuse. En effet, les premiers stades de la phase d'initiation cancéreuse peuvent être bloqués par la capacité des tissus cibles à intercepter et métaboliser les agents mutagènes. Des cellules, comme les hépatocytes, synthétisent des enzymes dites de phase I (notamment les monooxygénases, telles que les cytochromes P-450) qui peuvent oxyder les substances mutagènes hydrophobes en produits constituant le substrat d'enzymes de phase II (glucuronyltransférases, sulfotransférases, etc.), qui convertissent ces produits en espèces hydrosolubles facilement excrétables hors de la cellule. Les enzymes de phases I et II agissent également dans la muqueuse intestinale. Or elles sont synthétisées sous l'action de substances phénoliques trouvées dans les légumes, le vin et le thé, et aussi sous l'action des isothiocyanates, dérivés des glucosinolates, un groupe complexe de composés sulfurés caractéristique des légumes de la famille des brassicacées (brocoli et autres choux) (10). Ainsi, en stimulant les mécanismes naturels de défense du corps, l'assimilation régulière de légumes variés pourrait renforcer notre protection contre les agents cancérogènes de l'environnement.

Plus mal comprise, l'inhibition des stades tardifs de la cancérogenèse est un processus complexe. L'événement central de la promotion tumorale est l'augmentation du renouvellement des cellules suite à la stimulation de la division cellulaire (mitose). Inversement, la suppression de la mitose est considérée comme un moyen important d'inhiber la cancérogenèse (11). *In vitro*, certains flavonoïdes, dont la quercétine, flavonol courant de l'alimentation, peuvent supprimer la mitose en inhibant des voies de signalisation intracellulaire, et régulent ainsi le renouvellement cellulaire. Un autre mécanisme d'action possible est l'élimination des cellules qui sont en phase d'initiation de la mort cellulaire



Les choux, comme d'autres crucifères, produisent des glucosinolates, dont les dérivés activent les défenses métaboliques anticancéreuses.

programmée (apoptose) (13), un effet qui est habituellement induit par la chimiothérapie. Par exemple, à Norwich, nous avons montré, *in vitro*, que des substances alimentaires telles que les isothiocyanates et les flavonoïdes provoquent l'apoptose des cellules cancéreuses (14).

Malgré les effets bénéfiques remarquables des métabolites végétaux, il reste à prouver qu'ils puissent également être induits par de nouveaux aliments fonctionnels qui contiendraient ces métabolites. En effet, bien que les fruits et légumes soient indubitablement protecteurs quand ils sont consommés comme partie d'un régime conventionnel, leurs composés protecteurs, pris isolément en grandes quantités, ne sont peut-être pas dépourvus de risques, comme le suggère l'essai d'intervention finlandais dont nous avons parlé (6).

Cette étude, comme d'autres, ne réfute pas totalement l'hypothèse attribuant aux antioxydants des fruits et légumes un rôle majeur dans la protection contre le cancer. Mais elle montre que les substances antioxydantes ne doivent pas être préconisées dans les aliments fonctionnels avant que n'aient été menées des recherches complémentaires sur les effets des divers composés actifs présents dans les régimes complexes, et sur l'importance de la durée et du taux d'administration de l'antioxydant. Un autre exemple est le problème soulevé par les possibles effets négatifs d'une consommation très élevée de vitamine C. La dose minimale nécessaire pour prévenir le scorbut est de 10 mg/j, mais tandis que l'apport journalier recommandé est de 100 mg, des tablettes de 1 000 mg sont largement disponibles dans le commerce. Concrètement, bien que certains individus prenant plus de 500 mg/j puissent être sujets aux calculs rénaux, le consensus actuel indique que l'absorption de 600 mg/j de vitamine C est inoffensive pour la plupart des gens (3). Toutefois, il ne s'agit pas là d'alimentation, mais d'un complément de type pharmaceutique.

Il est en fait possible que les composés antioxydants ne soient protecteurs que lorsqu'ils agissent de manière synergique. Dans cette hypothèse, de la même manière qu'un musicien ne peut reproduire seul la symphonie jouée par un orchestre (3), aucun de ces composés, considéré individuellement, ne pourrait induire les effets bénéfiques assurés par la consommation de fruits et de légumes d'un régime alimentaire équilibré. Aussi, un approfondissement des mécanismes biochimiques en jeu est-il nécessaire pour savoir comment exploiter au mieux les propriétés antioxydantes et anticancéreuses des composés de notre alimentation.

(8) M.G.L. Hertog *et al.* (1993) *Lancet* 342, 1007-1011.

(9) M. Serafini *et al.* (1998) *J. Nutr.* 128, 1003-1007.

(10) M. Suganuma *et al.* (1998) *Carcinogenesis* 19, 1771-1776.

(11) Y. Zhang *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 2399-2403.

(12) S. Preston-Martin *et al.* (1990) *Cancer Res.* 50, 7415-7421.

(13) É. Jacotot *et al.* (1998) *Biofutur* 184, 22-25.

(14) T.K. Smith *et al.* (1998) *Carcinogenesis* 19, 267-273.

### Pour en savoir plus

- I.T. Johnson (1998) *Eur. J. Cancer Prev.* (Suppl. 2), S55-S62.
- K.F. Gey (1998) *Biofactors* 7, 113-174.
- A. Gescher *et al.* (1998) *Br. J. Clin. Pharmacol.* 45, 1-12.
- A.T. Diplock *et al.* (1998) *Br. J. Nutr.* 80 (Suppl. 1), S77-S112 (Accès <http://nutrition.cabweb.org/>).
- C. Collet-Ribbing (1996) *Alimentation et cancer : évaluation des données scientifiques*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 534 p.