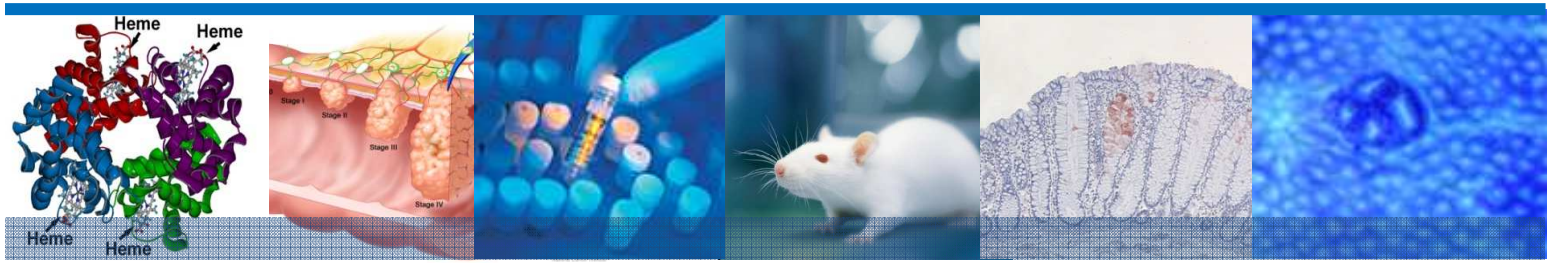
ACADÉMIE D'AGRICULTURE DE FRANCE

Agriculture – Alimentation - Environnement

Les questions toxicologiques.

Exemple de l'importance du calcium et des polyphénols pour combattre la toxicité de l'hème



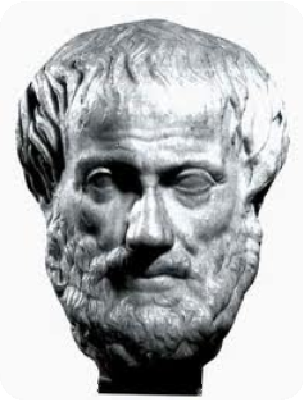
Fabrice PIERRE

Equipe Prévention et Promotion de la Cancérogenèse par les Aliments

UMR 1331 ToxAlim - Toulouse

19 Décembre 2012, Paris

Toxicologie alimentaire



D‘un certain point de vue, elle remonte au moins à l'antiquité gréco-romaine où les effets du plomb et du mercure et de divers « poisons » animaux ou végétaux étaient déjà connus.

Cas du Plomb / saturnisme

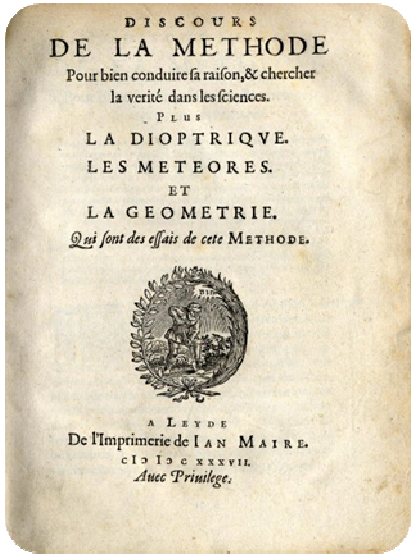
1- Canalisations en plomb, que les Romains ont considérablement développées, mais le plomb est très peu toxique en présence d’eau alcaline ou riche en calcaire. Seules des eaux très acides sont à même de dissoudre ce métal sous forme de sels de plomb.

2- Une autre piste plus séduisante s’est alors intéressée à la ***préparation du vin*** pour l’aristocratie romaine.

Etapes de préparation dans des récipients en plomb, et fort relargage avec acidité du vin et utilisation de l’acétate de plomb pour adoucir le vin

=> Concept de <u>toxicité d’un aliment lié à son mode de préparation</u>

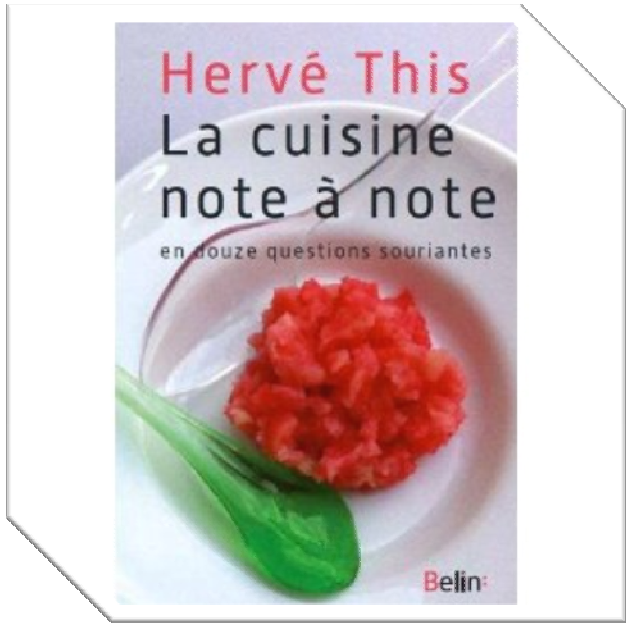
Toxicologie alimentaire


DISCOURS
DE LA METHODE
Pour bien conduire sa raison, & chercher la verité dans les sciences.
PLUS
LA DIOPTRIQVE.
LES METEORES.
ET
LA GEOMETRIE.
Qui sont des essais de cete METHODE.

A LEYDE
De l'Imprimerie de IAN MAIRE.
CIↃ IↃ C XXXVII.
Auec Priuilege.

Domaine de la toxicologie qui est récent

Comment étudier la toxicologie de l'aliment?
Comment intégrer la notion de bénéfice-risque?
Comment établir des recommandations alimentaires?



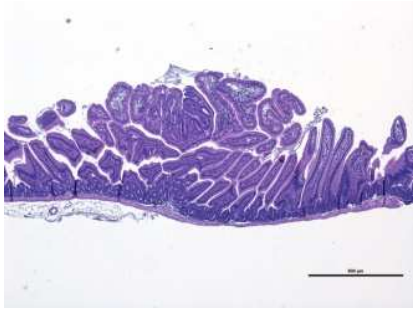
Comme la cuisine note à note qui vise à cuisiner avec des ***composés purs***,
la toxicologie alimentaire demande l'identification l'agent («***du composé pur***») impliqué majoritairement dans l'effet.

Identification de l'agent impliqué, permet de pouvoir plus facilement

-comprendre son action (identification du risque)
-possiblement s'y opposer (prévention).

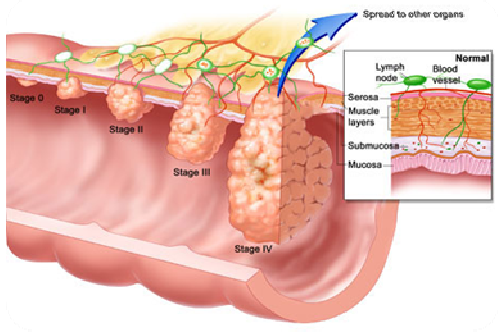
Cas du lien entre cancer du côlon et consommation de produits à base de viande
Et mise en place d'une prévention nutritionnelle.

Le cancer colorectal c'est :

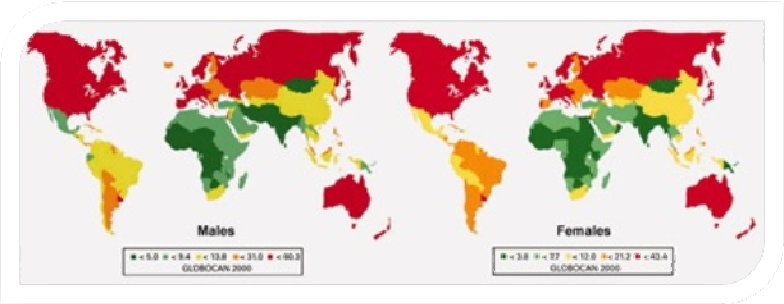


En terme de mortalité

- Le **4ème** dans le monde
- Le **2ème** en France



En terme de répartition géographique



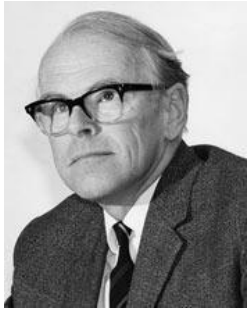
Une majorité recensée dans les **pays industrialisés**

Incidence et survie

100 cas par jour en France et 50% de survie à 5 ans

⇒ ENJEU MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE

Globocan 2008 IARC INCA, 2010, 2011



Pr Denis Burkitt (1911-1993)

Lien avec l'alimentation

WCRF 2007,2010, 2011

World Cancer Research Fund International

4 niveaux de preuve

Augmentation du ris de cancer colorect

Convaincant

Viandes Rouges

bœuf, porc, agneau, chèvre

Charc

Salaison, fumage ou séchage

Probable

RR = 1,16 (1,04 - 1,30) pour 100 g/jour

Limité **Recommandations actuelles**

Consommer < 300g de viande rouge par semaine

Non concluant

Eviter la consommation de charcuteries

MAIS, nombreuses limites car conséquences nutritionnelles et économiques

Identification de l'agent impliqué

……« du composé pur »

Les différentes hypothèses mécanistiques
Viandes rouges, charcuteries et cancer colorectal

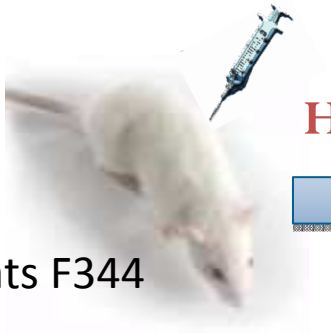
Protéines Graisses	**Pas d'association** Windey *et al.*, 2012 Sun *et al.*, 2012
Amines Aromatiques Hétérocycliques (AAH)	**Associées au risque** Zheng *et al.*, 2009 Cross *et al.*, 2010
Composés N-Nitrosés (NOCs)	Semblent être impliqué dans l'**initiation** et la **promotion** Davis *et al.*, 2012
Fer héminique	Semble être impliqué dans la **promotion** Pierre *et al.*, 2003, 2004

AAH, NOCs, Hème : Qui est le coupable?

Démarche expérimentale : protocole 2×2×2

Modèle animal : rats chimio-induits

Azoxymethane



Rats F344

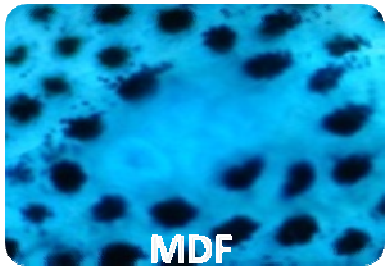
Régime

Hémoglobine et/ou (PhIP + MeIQx)

100 jours

Boisson

Avec ou sans Nitrites + Nitrates

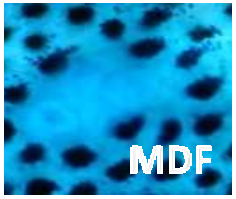


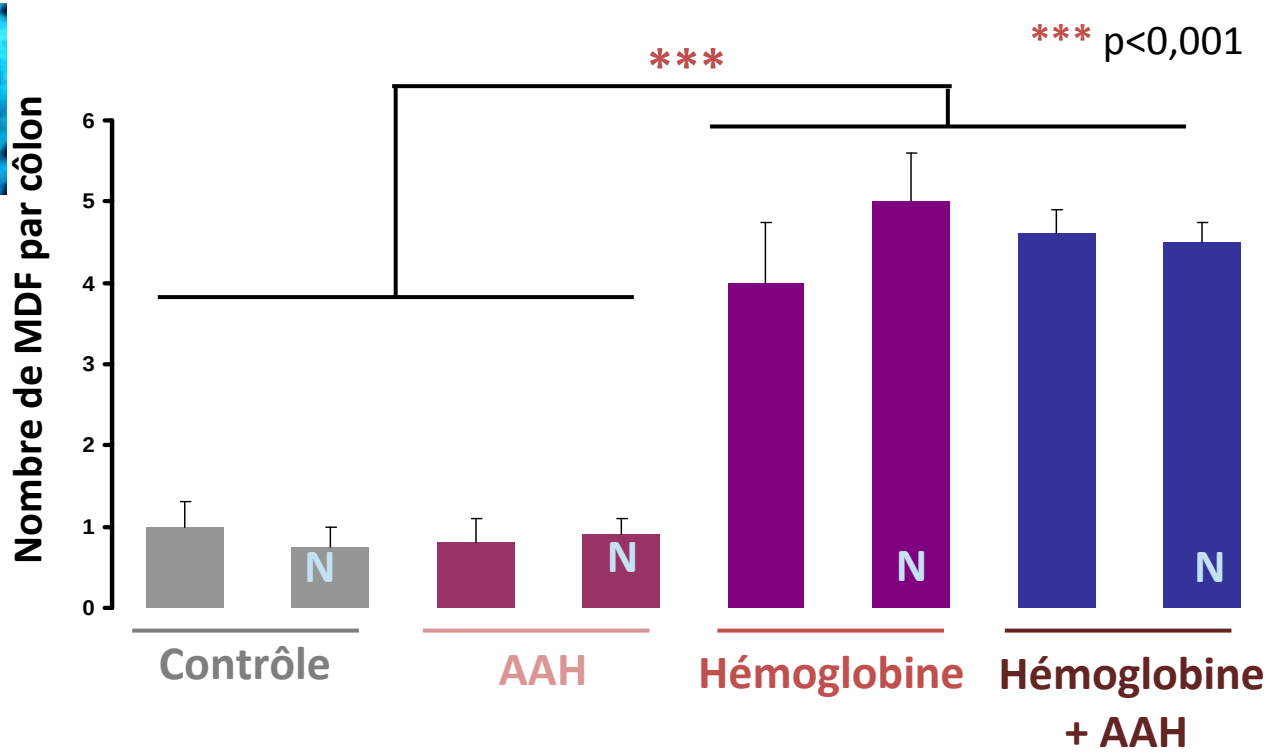
Mucin Depleted Foci

Régimes	Hémoglobine 1%	PhIP 50µg/kg + MeIQx 25µg/kg
Contrôle	-	-
	-	-
AAH	-	✓
	-	✓
Hémoglobine	✓	-
	✓	-
Hémoglobine + AAH	✓	✓
	✓	✓

AAH, NOCs, Hème : Qui est le coupable?

Comptage des MDF





N : Nitrites + Nitrates

Moyenne ± SEM

Seul le facteur **hème augmente significativement** le nombre de **MDF**

ANOVA par facteur:

Hème p<0,001

Nitrites/Nitrates p=0,505

AAH p=0,705

Indépendamment des **Nitrites/Nitrates** et d'**AAH**

Mais associé à une forte peroxydation et activité cyotoxique fécale

Effet de viandes et charcuteries modèles

Etat d'oxydation

16 charcuteries

Anaérobie A — **Exposée 5 jours à l'air O**

Quantité d'hème

Avec hème D : épaule

Peu d'hème L longe

Nitrites ajoutés

0 ppm Z

150 ppm N

0 ppm Z

150 ppm N

Cuit 70° C — **Cru 50° R** — **Cuit 70° C** — **Cru 50° R**

Cuisson

Research Article

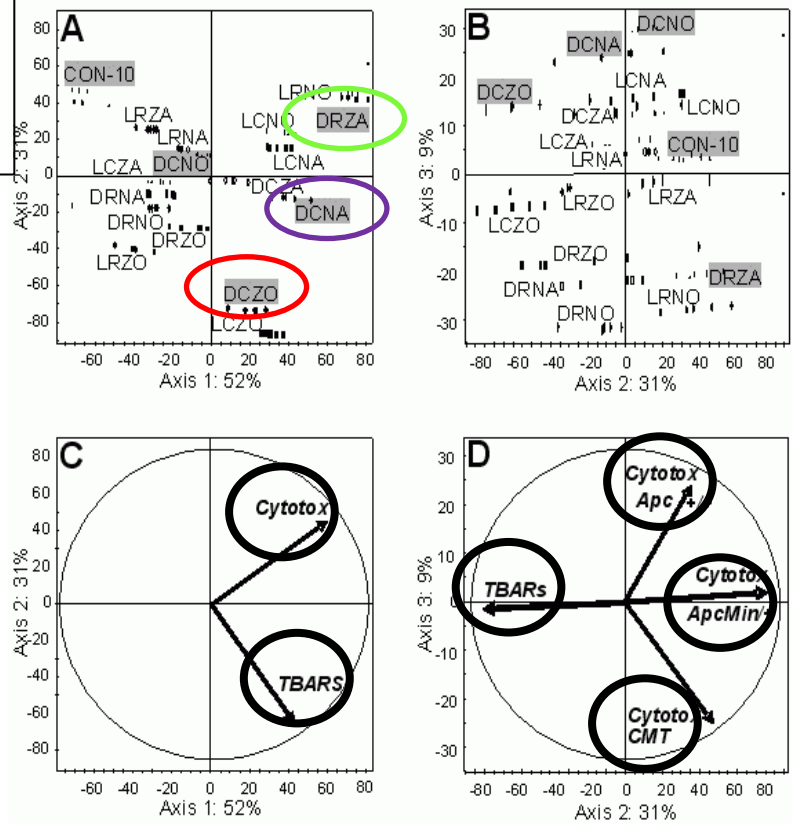
Cancer Prevention Research

Meat Processing and Colon Carcinogenesis: Cooked, Nitrite-Treated, and Oxidized High-Heme Cured Meat Promotes Mucin-Depleted Foci in Rats

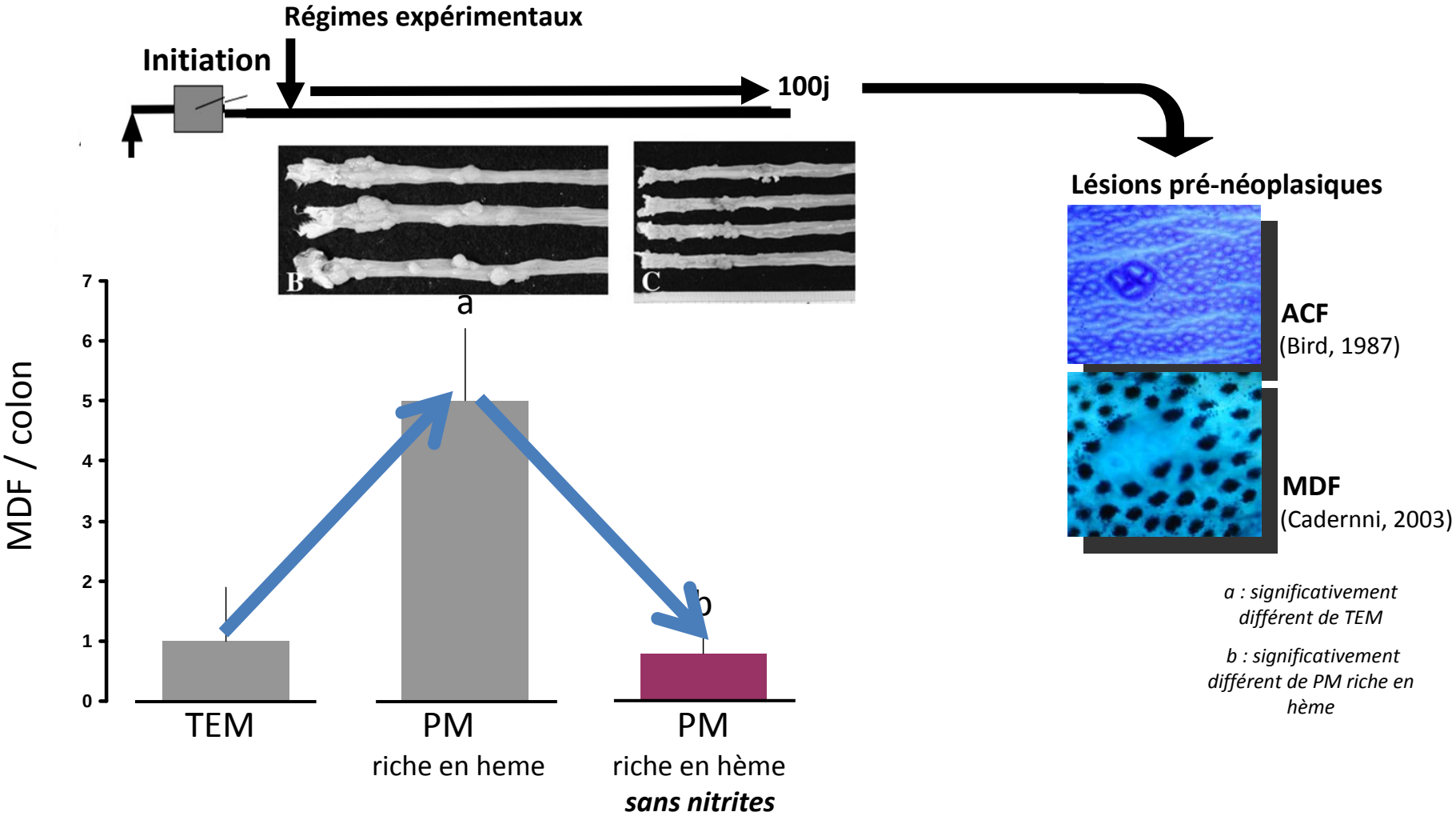
Raphaëlle L. Santarelli[1,2], Jean-Luc Vendeuvre[2], Nathalie Naud[1], Sylviane Taché[1], Françoise Guéraud[1], Michelle Viau[3], Claude Genot[3], Denis E. Corpet[1], and Fabrice H.F. Pierre[1]

Etude de court terme avec :

Mesure des TBARs/Cytotoxicité des eaux fécales, DHN-MA urinaire



Etude de cancérogenèse colorectale



Effet agent: Confirme effet de la richesse en hème

=>TEM vs PM riche en hème

Effet transformation aliment: Rôle majeur de la nitrosylation de l'hème

=> hème vs hèmeNO.

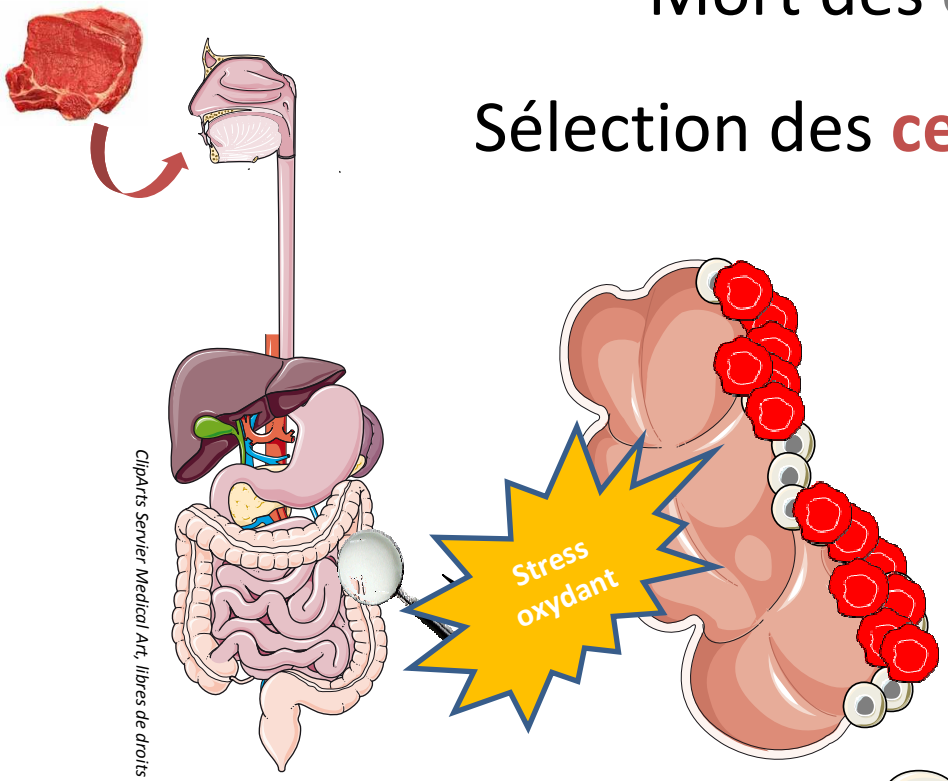
=> Concept de <u>toxicité d'un aliment lié à son mode de préparation</u>

Hème : Mécanismes d'action ?

Modèle cellulaire cohérent avec la prévention nutritionnelle

Mort des **cellules saines**

Sélection des **cellules précancéreuses**

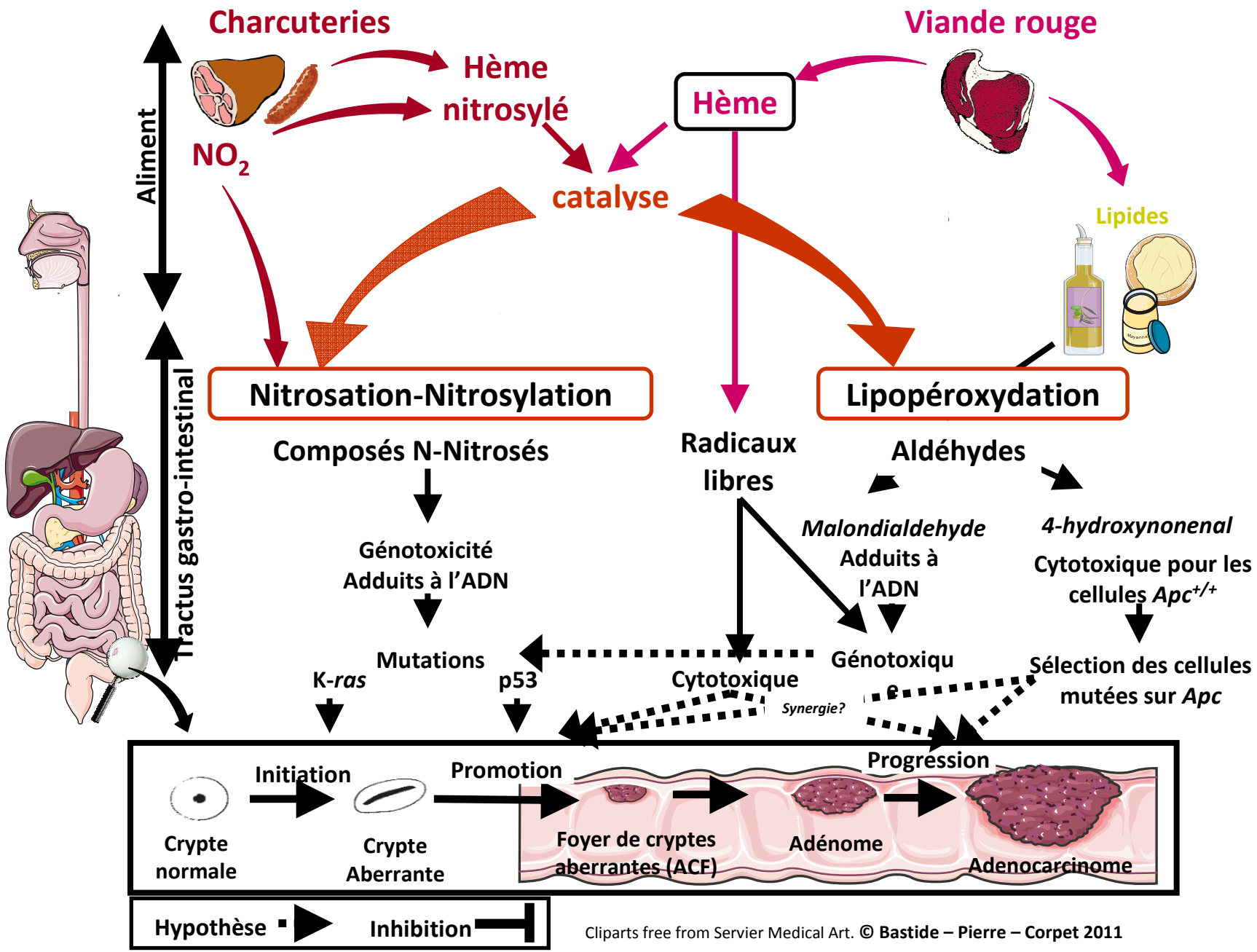


PROMOTION

Cellule colique *normale*

Cellule colique *précancéreuse*

Pierre *et al.*, 2003, 2007, 2008, 2010

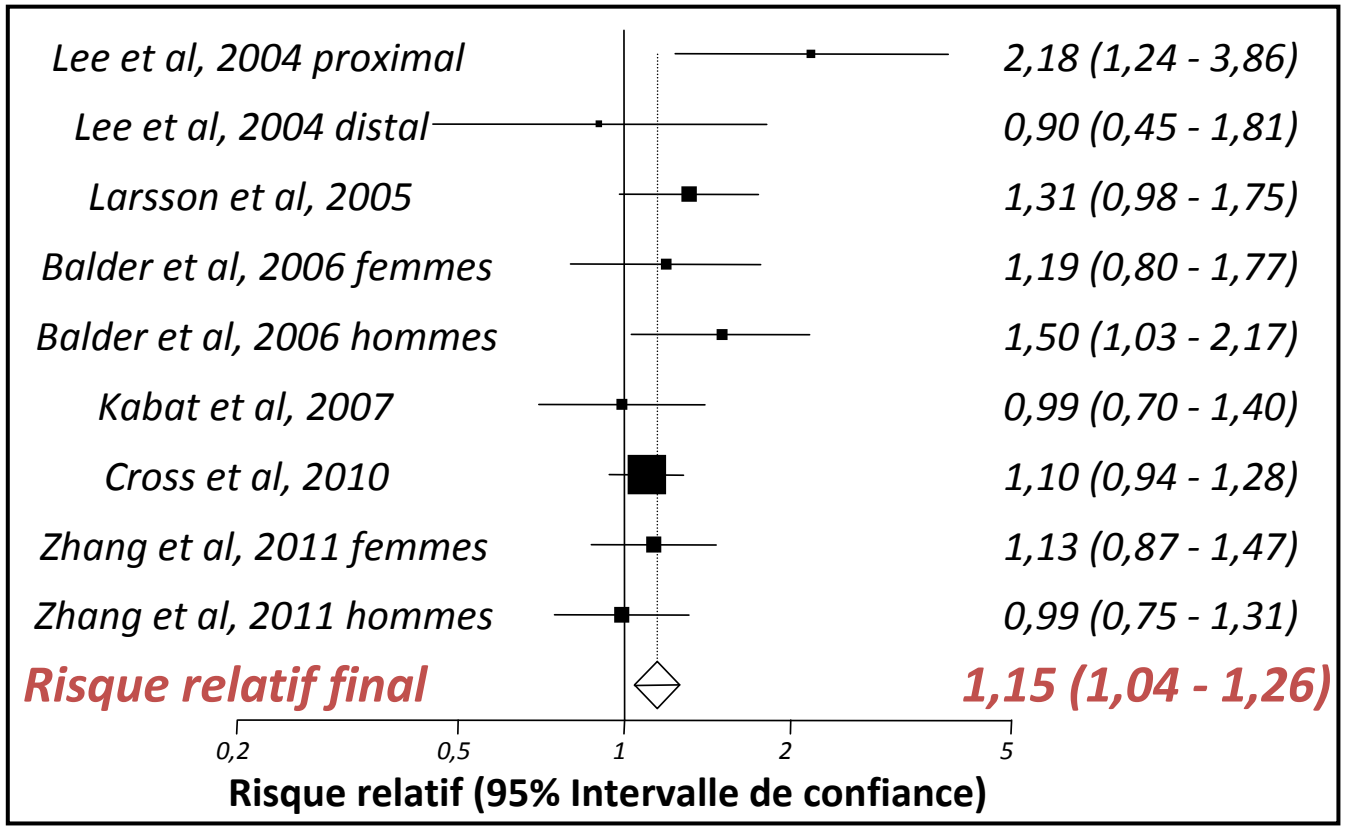


Cliparts free from Servier Medical Art. © Bastide – Pierre – Corpet 2011

Vérifier par l'épidémiologie

Méta-analyse : hème et risque de cancer du côlon

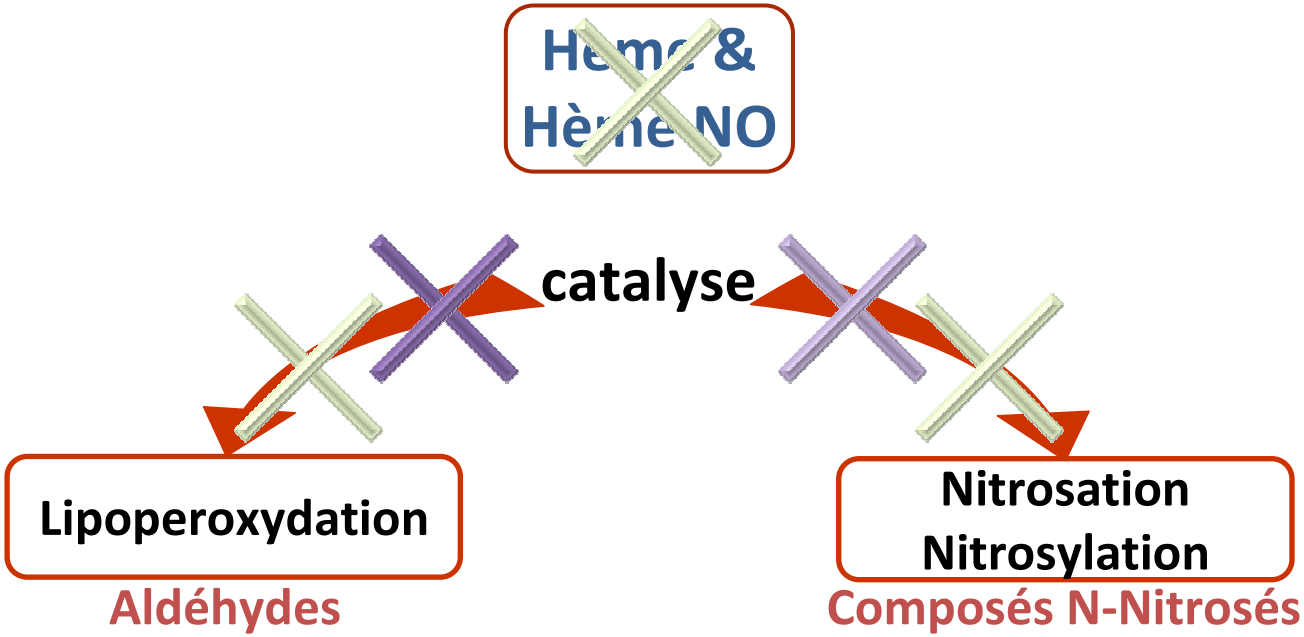
Dernier quintile vs **premier quintile** de consommation de ***fer héminique***



Augmentation de **15%** du risque de **cancer du côlon** chez les **personnes consommant le plus de fer héminique** par rapport **à celles en consommant le moins**

Une fois l'hème identifié, comment prévenir le risque sans perdre l'intérêt nutritionnel?

Cas du calcium



Calcium : bloque lipoperoxydation et nitrosylation
….mais limite biodisponibilité de l'hème

Vitamine C, Vitamine E, Resvératrol inhibition de la nitrosation

Autres polyphénols : inhibition de la lipoperoxydation

sans inhiber la biodisponibilité

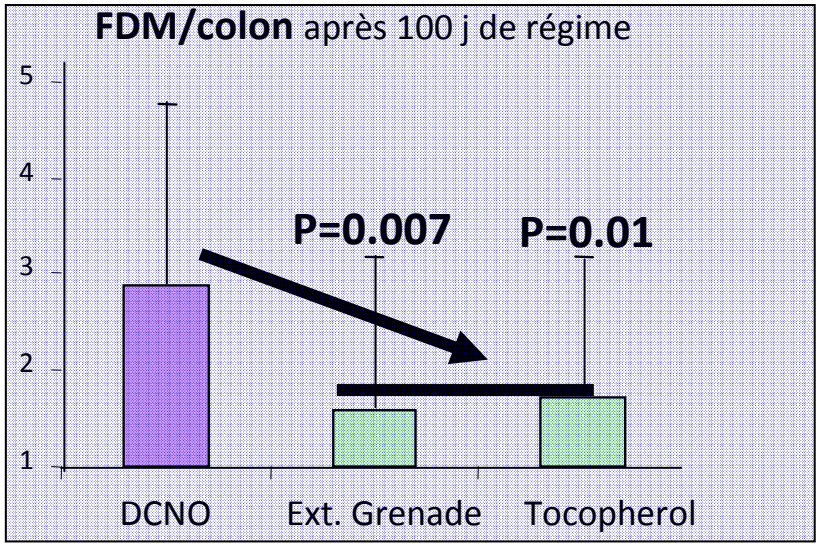
Pierre *et al.*, 2008 Mirvish, 1986 Douglass *et al.*, 1978 d'Ischia *et al.*, 2011 Tsao , 2010

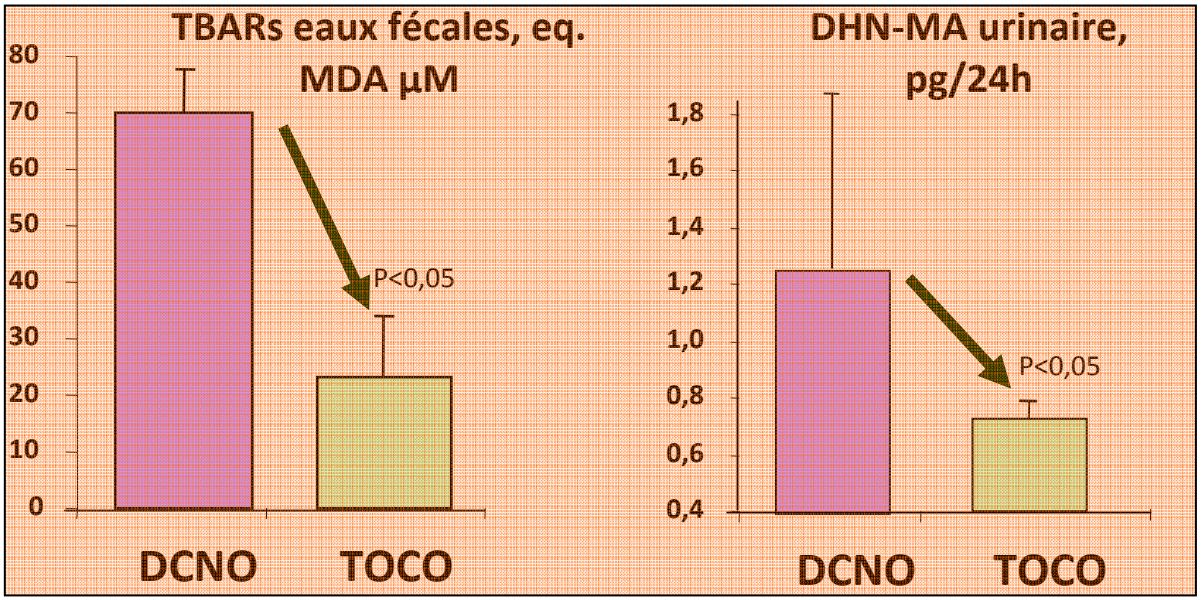
Prévention par recommandation alimentaire et modification de fabrication

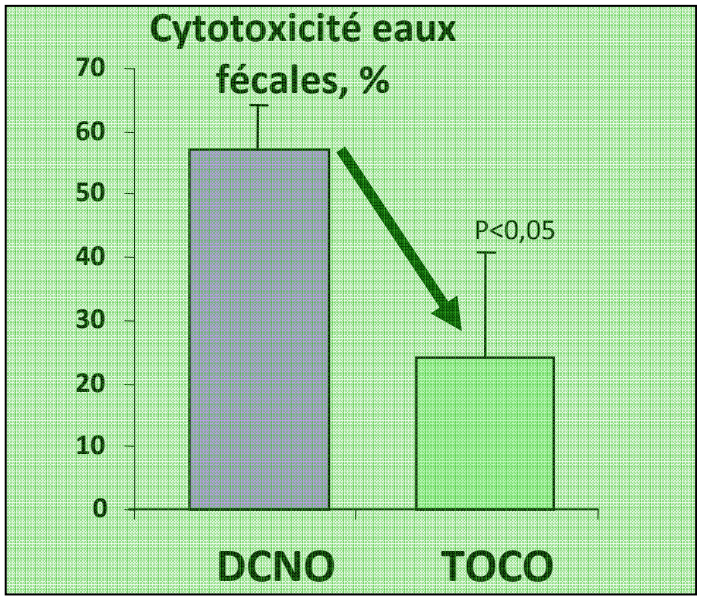
Deux agents efficaces contre

-**La promotion induite par la charcuterie modèle**

-**Les marqueurs de toxicité de la consommation de la charcuterie modèle**

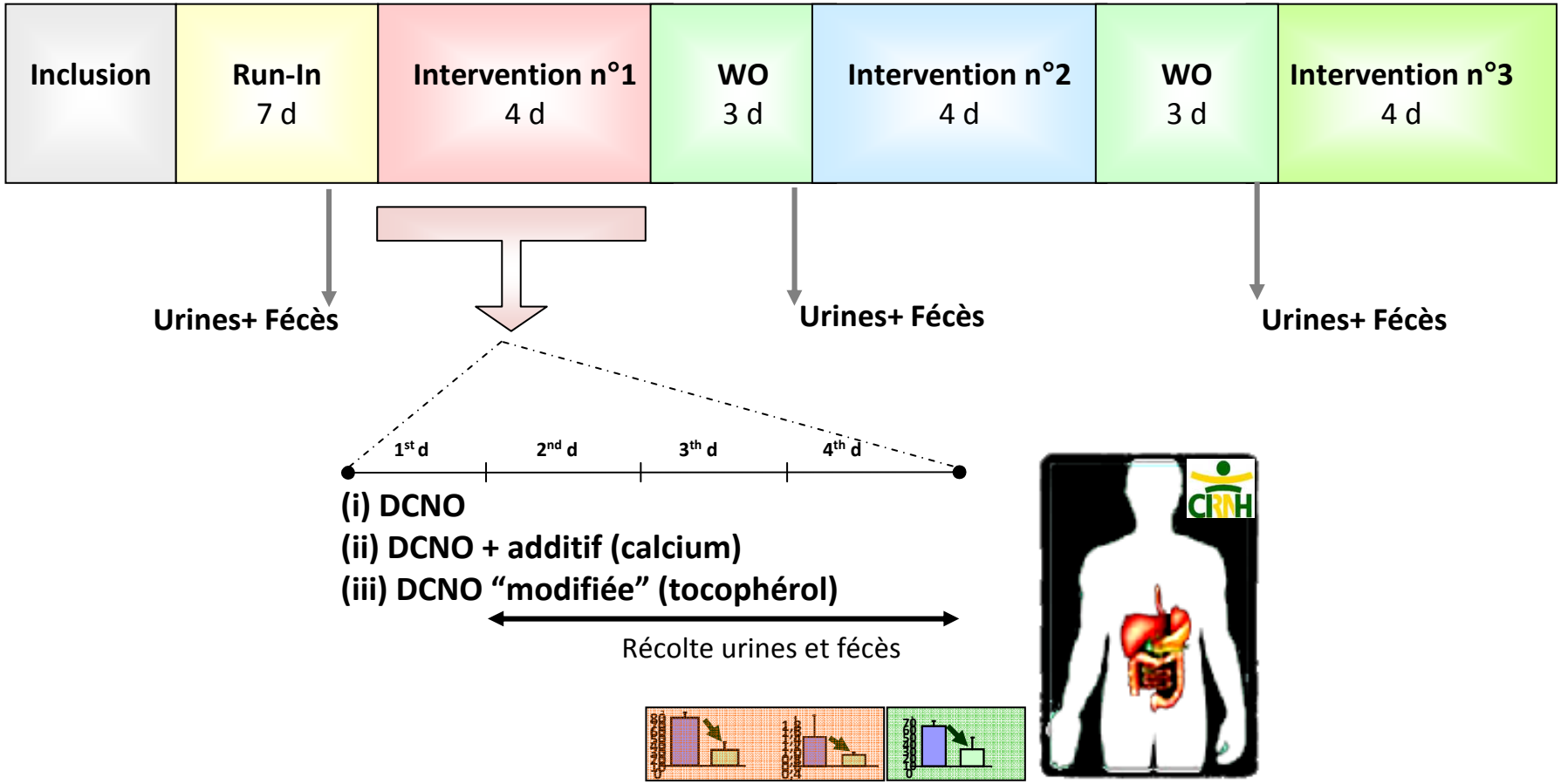




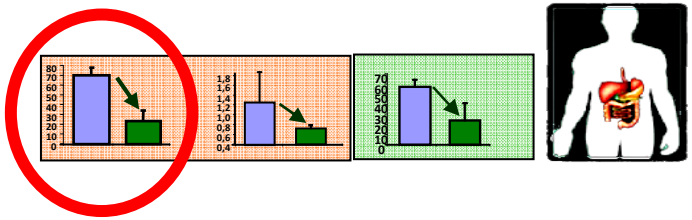


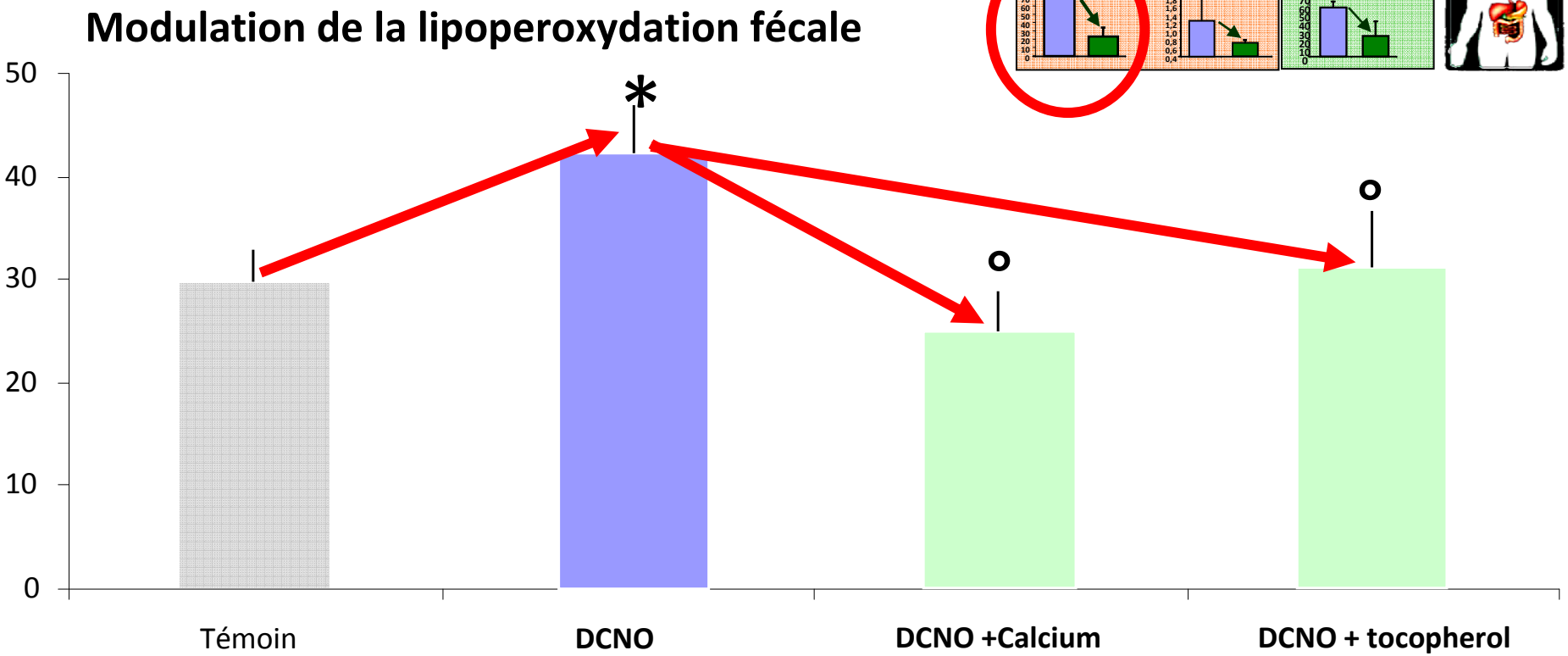
Validation chez l'Homme

Intervention nutritionnelle chez des volontaires sains



Validation chez l'Homme





La consommation de charcuterie modèle augmente la peroxidation luminale, un marqueur de risque de promotion de la carcinogenèse. **Valide les conclusions du WCRF**

Consommer plus de calcium ou consommer une charcuterie riche en tocopherol protège contre cette augmentation, **deux alternatives à la recommandation du WCRF**

Par rapport au WCRF et aux recommandations de limitation ou d'éviction:

- Nous confirmons dans un modèle animal ce que l'épidémiologie avait suggéré et ce que le WCRF a conclu dans son rapport de 2007

- Nous identifions l'agents impliqué avec un effet du mode de préparation de l'aliment (Hème et hème-NO qui favorise la peroxydation et la nitrosation): apport par rapport au WCRF

- Nous proposons une possibilité pour limiter ce risque
    - Enrichir son régime alimentaire en calcium… mais problème de biodisponibilité

- Nous proposons plusieurs possibilités pour limiter ce risque tout en bénéficiant de l'intérêt nutritionnel des produits à base de viande: Modifier le procédé de fabrication ou enrichir son régime alimentaire
    - En tocophérol
    - En l'extrait de grenade
    - En curcumin

- Les effets observés dans les modèles animaux ont été validé chez des volontaires sains

- **Suite à ce projet, grâce à l'identification de l'agent impliqué, nous proposons donc plusieurs**

Je vous remercie de votre attention

ALIA-SecuriViande
PNRA-Hemecancer

Merci à……

INRA-ENVT, Equipe PPCA Toulouse
INRA, BIA, Nantes
INRA, Quapa, Clermont Fd
INRA, URH, Clermont Fd

Denis Corpet
Françoise Gueraud
Laurence Huc
Isabelle Jouanin
Sylviane Taché
Raphaelle santarelli
Nathalie Naud
Maryse Baradat
Océane Martin
Nadia Bastide

Véronique Santé-L .
Denys Durand

Claude Genot
Christelle leborgne

IFIP
Gilles Nassy
Jean-luc vendeuvre
Jean-luc-martin

CRNH Clemont-Auvergne
Noel Cano
Didier Attaix
Nathalie Meunier
Adeline Blot

University of Nebaska (USA)
Sydney Mirvish

University of reading (UK)
Günter Kuhlne

Fict
Thierry Gregory

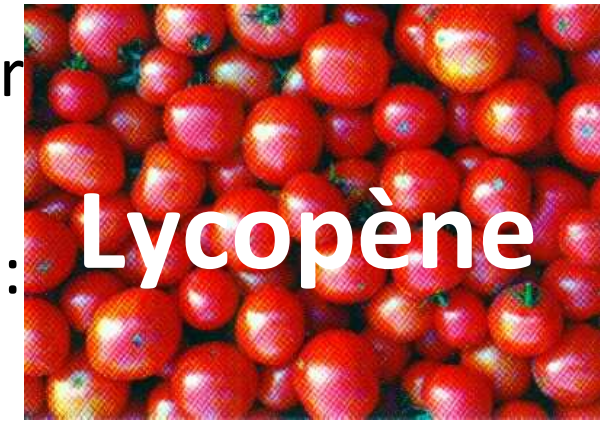
ADIV
Valérie SCISLOWSKI

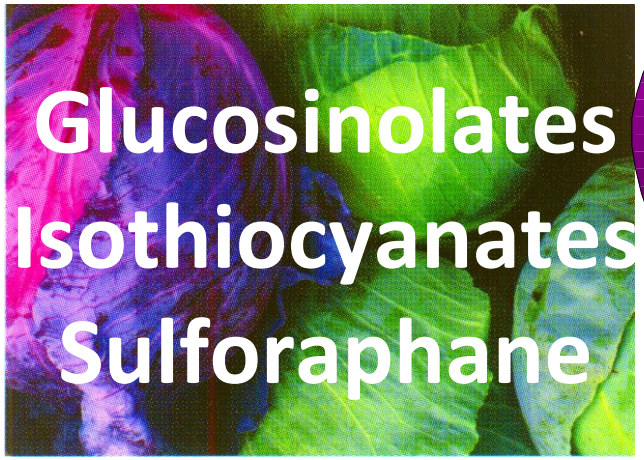
Autres aliments, Autres agents

- Beaucoup. Tous
- Au moins 5 par jour soit 400 à 800 g/j
- De tous, en variant:

  Vive les couleurs !

  Vive les goûts !



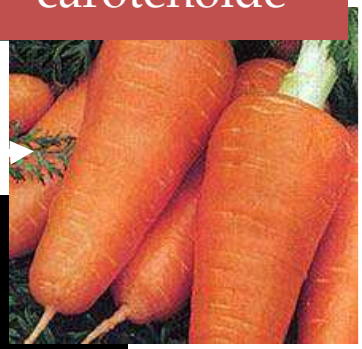


Microconstituants des fruits et légumes

lycopene

anthocyanes

caroténoïde



astringence

Tannins
resveratrol

Polyphénols

couleurs

Composés soufrés
diallylsulfide

Odeurs

glucosinolates

flavonoides

Microconstituants contre cancers ?
Effets démontrés chez les rongeurs

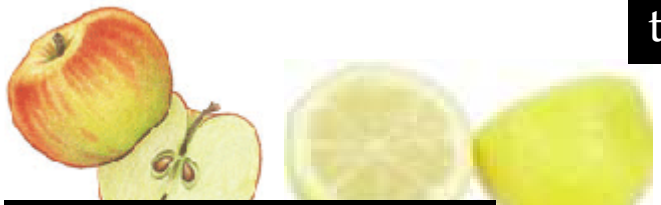
Glucosinolates brocoli diminuent tumeurs mammaires & coliques

Polyphénols cacao bloquent carcinogenèse de la protaste

Anthocyanes des myrtilles diminuent tumeurs du colon

Diallylsulfide de l'ail diminue le nombre de tumeurs colique

EGCG & caféine du thé diminuent tumeurs colon



Pectine citron réduit métastases prostate. **Pectine** de pomme diminue cancers poumon & colon

Resvératrol du raisin diminue tumeurs colon