



Carrefours de l'innovation
agronomique



Améliorer la qualité nutritionnelle des aliments

5 novembre 2019 | Espace de conférence IRIS | PARIS

Association positive entre la consommation de viandes rouges, de charcuteries et le risque de cancer du côlon: vers une prévention par modification des modes de production et d'élevage ?



Fabrice PIERRE

UMR 1331 ToxAlim,

Equipe Prévention et Promotion de la Carcinogénèse par l'Alimentation

Centre INRA de Toulouse



Carrefours de l'innovation
agricole



5 novembre 2019

Espace de conférence IRIS | PARIS



Carcinogenicity of consumption of red and processed meat

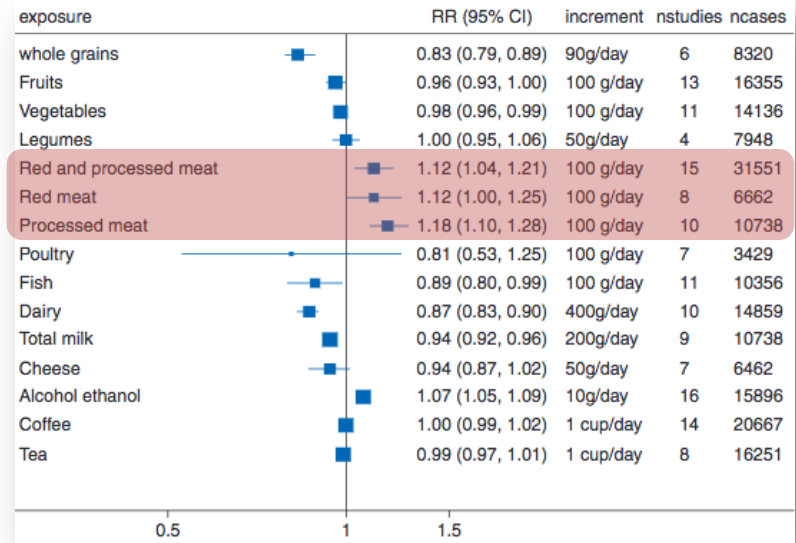
« Overall, the Working Group classified consumption of processed meat as “carcinogenic to humans” (Group 1) on the basis of sufficient evidence for colorectal cancer. The Working Group classified consumption of red meat as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A). »

- ***Pas d'évaluation du risque. Pas objectif du GT,***
Aller aux données épidémiologiques,
- ***Mais une évaluation du danger,***
Établissement d'un niveau de preuve de l'association.



- Pas de risque associé à la consommation de *viandes blanches*.
- La «*viande rouge*» inclut le bœuf, le porc, l'agneau et le chevreau.
- La «*charcuterie*» comprend la viande traitée par fumage, séchage, salaison ou avec ajout d'agents chimiques de conservation.

2017	DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND COLORECTAL CANCER 2017		
		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing	Physical activity ^{1,2}	Processed meat ³ Alcoholic drinks Body fatness ⁵ Adult attained height ⁶
	Probable	Wholegrains Foods containing dietary fibre ⁷ Dairy products ⁸ Calcium supplements ⁹	Red meat ¹⁰
LIMITED EVIDENCE	Limited – suggestive	Foods containing vitamin C ¹¹ Fish Vitamin D ¹² Multivitamin supplements ¹³	Low intakes of non-starchy vegetables ¹⁴ Low intakes of fruits ¹⁴ Foods containing haem iron ¹⁵
	Limited – no conclusion	Cereals (grains) and their products; potatoes; animal fat; poultry; shellfish and other seafood; fatty acid composition; cholesterol; dietary n-3 fatty acid from fish; legumes; garlic; non-dairy sources of calcium; foods containing added sugars; sugar (sucrose); coffee; tea; caffeine; carbohydrate; total fat; starch; glycaemic load; glycaemic index; folate; vitamin A; vitamin B6; vitamin E; selenium; low fat; methionine; beta-carotene; alpha-carotene; lycopene;	



Vieira et al. 2017, Annals of Oncology

⇒ Augmentation de 12 % pour le cancer colorectal, 19% pour le côlon et 17 % pour le rectum (par incrément de 100g/jour).



2017	DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND COLORECTAL CANCER 2017		
		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing	Physical activity ^{1,2}	Processed meat ³ Alcoholic drinks ⁴ Body fatness ⁵ Adult attained height ⁶
	Probable	Wholegrains Foods containing fibre ⁷ Dairy products ⁸ Calcium supplements	
LIMITED EVIDENCE	Limited –	Foods containing Fish	
	Limited – no conclusion	Cereals (grains) and poultry; shellfish and cholesterol; dietary garlic; non-dairy sources of added sugars; sugar-sweetened beverages; total fat; folate; vitamin D; fat; methionine; beta-carotene; energy intake	
STRONG EVIDENCE	Substantial effect on risk unlikely		

STRONG EVIDENCE



General recommendations of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report

BODY FATNESS Be as lean as possible within the normal range of body weight
PHYSICAL ACTIVITY Be physically active as part of everyday life
FOODS AND DRINKS THAT PROMOTE WEIGHT GAIN Limit consumption of energy-dense foods Avoid sugary drinks
PLANT FOODS Eat mostly foods of plant origin
ANIMAL FOODS Limit intake of red meat and avoid processed meat
ALCOHOLIC DRINKS Limit alcoholic drinks
PRESERVATION, PROCESSING, PREPARATION Limit consumption of salt Avoid mouldy cereals (grains) or pulses (legumes)
DIETARY SUPPLEMENTS Aim to meet nutritional needs through diet alone

RECOMMENDATION 5

ANIMAL FOODS

Limit intake of red meat¹ and avoid processed meat²

POPULATION HEALTH GOAL

Population average consumption of red meat to be no more than 300 g (11 oz) a week, very little if any of which to be processed

PERSONAL RECOMMENDATION

People who eat red meat¹ to consume less than 500 g (18 oz) a week, very little if any to be processed²

Au niveau national:

Limiter la consommation de

- viandes rouges à 500g. par semaine et
- charcuteries à 150g. par semaine.

MAIS, pas de prise en compte

- de l'intérêt nutritionnel des viandes (Fer, Protéines, Vit B12 ...)
- de l'inégalité face aux recommandations: les CSP n'intègrent pas ce type de messages de la même manière.

La consommation moyenne par semaine en France est de 370g de viande, avec une tendance à la diminution ET avec environ 2/3 des Français qui mangent moins de viande que le seuil de 500 g par semaine **reste toutefois 1/3 de « gros consommateurs ».**

=> **Comment être efficace sur l'ensemble des consommateurs ?**



Etape 1: identification de l'agent impliqué ... pour limiter nutritionnellement le risque



Carrefours de l'innovation
agronomique



Identification des composés associés à cette augmentation de risque de cancer colorectal

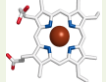
3 hypothèses : ~~Lipides / Protéines / Amines hétérocycliques / Composés N-nitrosés / Fer héminique~~

Définir le poids relatif de ces 3 facteurs

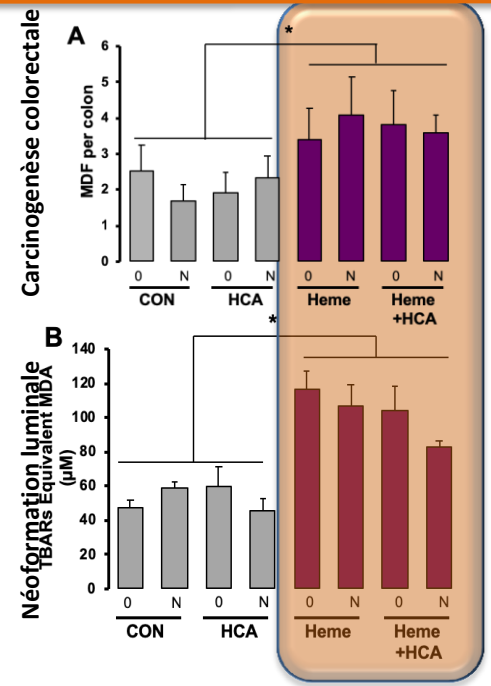
Protocole 2x2x2, régime AIN76 enrichi en :

- Fer Héminique (1%)
- AAH : PhIP 50 µg/kg +MeIQx 25 µl/kg
- NOCs: Nitrite/Nitrates 0,34 g/l

Et / ou

Amines Aromatiques Hétérocycliques (AAH)	
Composés N-Nitrosés (NOCs)	
Fer Héminique 	

Le fer héminique à lui seul permet d'expliquer l'effet promoteur, sans effet additif ou synergique des AAH ou NOCS.



L'augmentation significative du nombre de lésions pré-tumorales et tumorales est associée à une augmentation de la peroxydation & nitrosylation l uminale.



Identification des composés associés à cette augmentation de risque de cancer colorectal

Définir le poids relatif de ces 3 facteurs

Protocole 2x2x2, régime AIN76 enrichi en :

- Fer Héminique (1%)
- AAH : PhIP 50 µg/kg + MeIQx 25 µl/kg
- NOCs: Nitrite/Nitrates 0,34 g/l

Et / ou

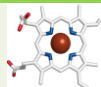
Amines Aromatiques
Hétérocycliques (AAH)



Composés N-Nitrosés (NOCs)

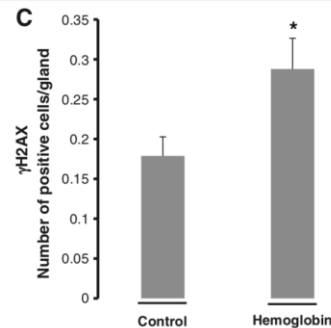


Fer Héminique

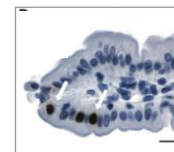


Le fer héminique à lui seul permet d'expliquer l'effet promoteur, sans effet additif ou synergique des AAH ou NOCS.

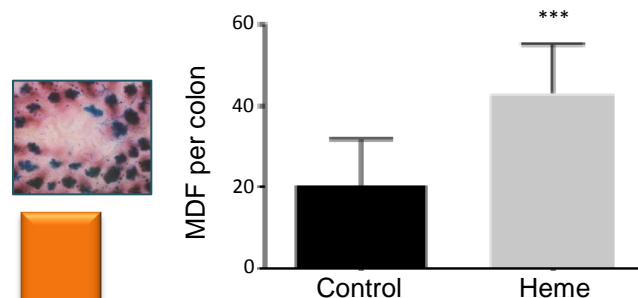
Effet **promoteur** sur la carcinogénèse colorectale



Aldéhydes hème-induits : augmentation de la **génétoxicité** mucoale



γ H2AX



Hyp. d'effet **initiateur** sur la carcinogénèse colorectale



Carrefours de l'innovation
agronomique



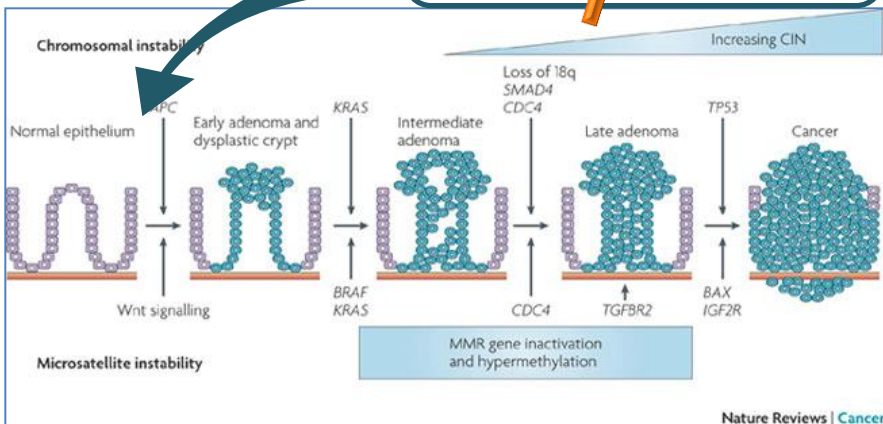
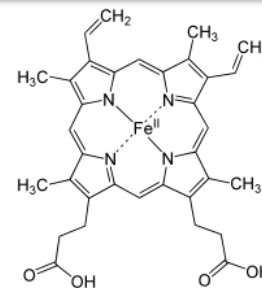
INRA
SCIENCE & IMPACT

Prévention du risque par l'alimentation

~~catayse~~

~~hème~~

~~Liperoxydation
& nitrosylation~~



Hypothèse 1: Chélater l'hème: calcium dans le régime du consommateur,

Hypothèse 2: Inhibition de la liperoxydation: antioxydants dans le régime (Vit E, polyphénols) du consommateur.



Carrefours de l'innovation
agronomique

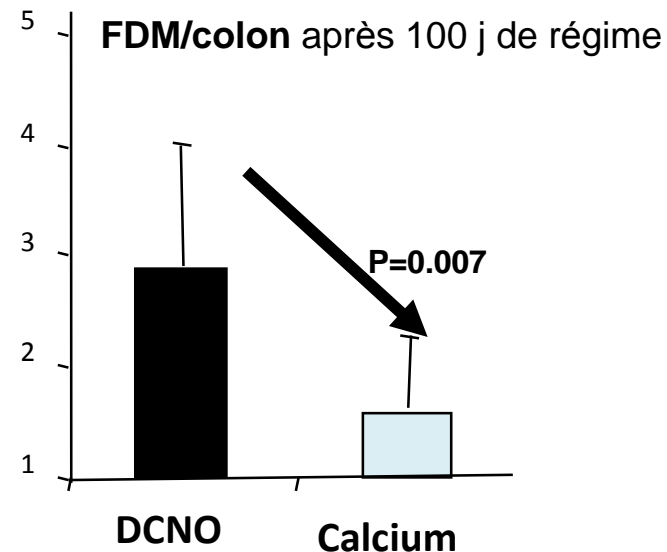
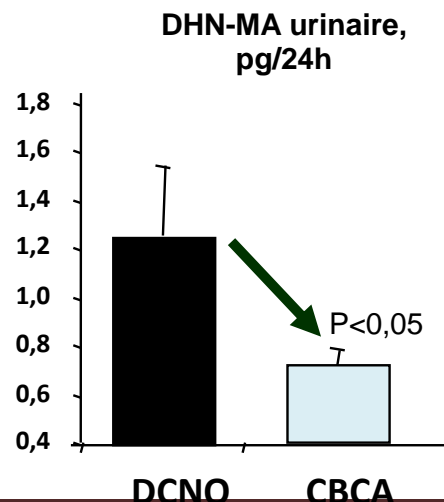
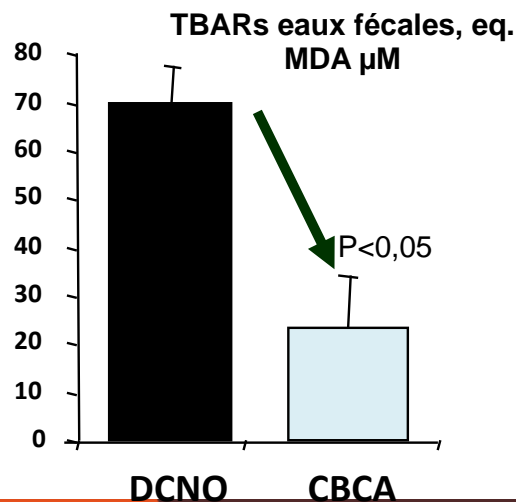


INRA
SCIENCE & IMPACT

Prévention par modification du régime : calcium ou antioxydants dans le régime du « consommateur »

Lors d'expérimentations nutritionnelles, le calcium rajouté dans le régime ou le statut antioxydant du régime sont efficaces contre

- La promotion induite par la charcuterie
- Les marqueurs de toxicité de la consommation de la charcuterie modèle



Etape 2: Retour à l'épidémiologie : prévention par les antioxydants du régime ?



Carrefours de l'innovation
agronomique



Cohorte E3N : Etude Epidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale.

98 995 femmes nées entre 1925 et 1955 qui ont reçu des questionnaires alimentaires réguliers.

La consommation de fer héminique est positivement associée au risqué d'adénome

HR₄ = 1.36 (95% CI 1.13-1.65) pour le fer héminique (>1,44 vs <0,77 mg/j)



=> **Comment évaluer l'effet des antioxydants ?** Au niveau expérimental, les antioxydants ont été rajoutés dans le régime des modèles animaux, **DONC** expérimentalement le statut antioxydant du régime a été augmenté.

Comparaison du risque relatif chez les femmes du quatrième quartile en hème pour un régime présentant un statut antioxydant élevé (FRAP>12,6 mmol/j) ou faible (<12,6 mmol/j)

Hème >1,40 mg/j

FRAP < 12,6 mmol/j **1,56 (95% CI, 1,19-2,05)***

FRAP > 12,6 mmol/j 1,10 (95% CI 0,93-1,51)



=> **La consommation de fer héminique n'est plus associée à une augmentation du risque si le régime présente un statut antioxydant élevé.**



Le levier : augmentation du statut antioxydant. *Mais quelles portes d'entrée?*

Régime du consommateur



Nouvelle recommandation ... MAIS

- *Acceptabilité de la recommandation ?*
- *Alternatives ?*

La reformulation



Les conduites d'élevage



=> Quel bénéfice santé sur la relation viandes, charcuteries & cancer du côlon peut-on attendre de la reformulation et de la modification des conduites d'élevage?



Carrefours de l'innovation
agricole



INRA
SCIENCE & IMPACT

Etape 3: La modification des procédés de fabrication ?



Carrefours de l'innovation
agronomique



*Forte implication de la filière (IFIP, Fict et industriels)
dans ces projets coordonnés par l'INRA*

Une alternative à la recommandation du WCRF est-elle possible ?

Deux pistes ont été envisagées

- recommandation alimentaire : **quoi manger en même temps que la charcuterie ? => OK**
- modification des procédés de fabrication des charcuteries : **Peut on modifier la fabrication de la charcuterie pour la rendre non promotrice ?**

Agents testés:

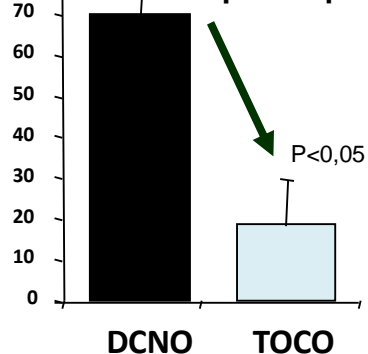
Calcium (*chélater*)
Extrait de grenade
Inuline
Extrait de vin rouge
Tocophérol
Rutine
Carnosol



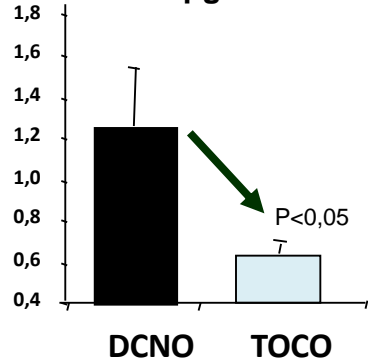
Une stratégie efficace contre

- La promotion induite par la charcuterie modèle
- Les marqueurs de toxicité de la consommation de la charcuterie
- Aussi efficace que la modification du régime

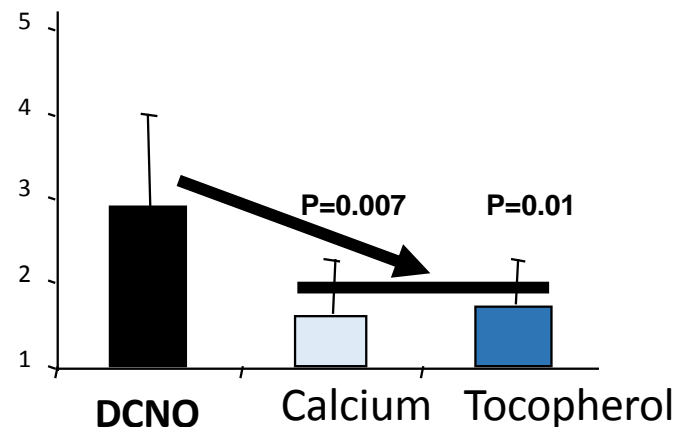
TBARs eaux fécales,
eq. MDA μM



DHN-MA urinaire,
pg/24h



FDM/colon après 100 j de régime



⇒ Efficacité pour limiter la peroxydation et nitrosylation luminale vérifiée chez des **volontaires sains** (CRNH), et **acceptabilité organoleptique validée** (CSGA)

⇒ Idem pour les **viandes rouges via marinade raisin/olive**



Etape 4: La modification des conduites d'élevage ?



Carrefours de l'innovation
agronomique

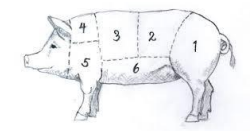


La nutrition animale : une solution efficace ?

Les antioxydants dans la ration pour limiter l'effet promoteur de l'hème / produits carnés ?



Original research article
 Effect of dietary supplementation of vitamin E in pigs to prevent the formation of carcinogenic substances in meat products
 Giorgia Meineri^a, Claudin Medana^b, Valeria Giancotti^b, Sonia Vicentini^b, Pier-Giorgio Peiretti^{c,*}



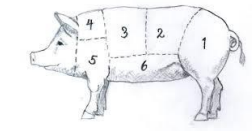
Ration normale

Mélée normale

CG

Mélée enrichie en Vit. E (0.3 g/kg meat)

MG

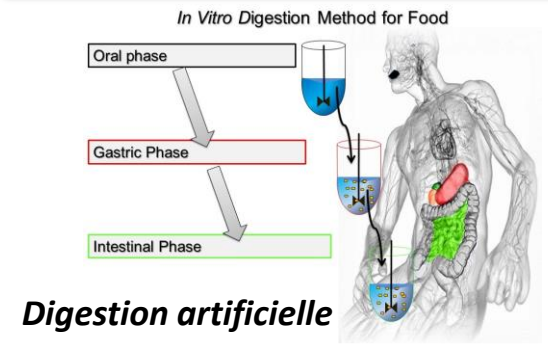


Ration enrichie en Vit. E (0.5 g Vit. E/kg ration)

Mélée normale

SG

Group	N of salamis	TBARS
CG	8	0.497 ± 0.080 ^a
MG	8	0.266 ± 0.037 ^b
SG	8	0.153 ± 0.034 ^c



Carrefours de l'innovation agronomique

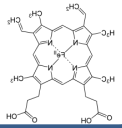


Conclusions

Association positive entre consommation de viandes rouges, charcuteries et cancer.



Rôle majeur du fer hémique et de la peroxydation hème-induite



Prévention par les antioxydants ?

Régime du consommateur



*Démonstration expérimentale
Volontaires sains
Epidémiologie*

La reformulation



*Démonstration expérimentale
Volontaires sains*



Les conduites d'élevage



Démonstration expérimentale



Carrefours de l'innovation
agronomique



Merci à



QuaPA
CSGA
URH
EREN



APRIVIS



Carrefours de l'innovation
agricole

