

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine I
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie Animale

Spécialité : Toxicologie et santé

Intitulé :



**LES CARENCES VITAMINIQUES CHEZ LES PATIENTS
AYANT UN CANCER DES VADS**

Présentée et soutenu par : HASSANI AMINA

Le : 25/06/2013

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr.ZOUARI .Y (MC - Université Constantine 1).

Rapporteur : Mr. LALAOUI .K (Professeur – Université Constantine 1).

Examineurs : Mme.OMRANIA (Docteur – Université Constantine 1).

Mme.BOUMAZA.S (Docteur – Université Constantine 1).

**Année universitaire
2012 - 2013**

REMERCIEMENT

Nous tenons à remercier respectivement tous ceux qui ont aidé, soutenues, et encouragées pour la réalisation de ce modeste travail :

Notre encadreur **Mr. LALAOUI KORAICHI** et pour sa direction, ses orientations, et sa compréhension. Nous avons été touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à l'amélioration de ce travail. votre dynamisme, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un exemple à suivre. Recevez chère enseignante, l'expression de notre profonde gratitude.

Merci beaucoup de M^{lle}. CEMALIABLA, vous avez été un grand soutien pour moi.

A notre juge Mr. ZOUARI .Y(MC -Université Constantine)

. C'est pour nous un honneur particulier que de vous compter notre président de jurée.

Merci à nos parents, nos frères et nos amis pour avoir été là et pour nous avoir supporté surtout :
,massouda,Kawther, Nadjoia. Samir ,

Nous remercions tous qui nous ont aidés à réaliser ce travail.

Tous les enseignants de l'enseignement universitaire.

Dédicace :

Avec un très grand amour de respect, je dédie ce modeste travail à :

««« ALLAH »»»

««« Mes parents »»»

Tous les deux avez toujours su faire face aux tracasseries de l'existence tout en gardant à l'esprit la nécessité de faire partager ces qualités de volonté, de détermination, et de motivation à chacun de vos six fils. En complément de toute l'affection que vous m'avez portée, ces valeurs m'ont mené jusqu'ici. Soyez-en remerciés.

««« Ma sœur et frère : »»»

Qui m'ont accompagné durant cette vie

««« Ma famille HASSANI »»»

««« Mes grands parents »»»

*Mes amis et spécialement : **Kawther***

*Pour leur soutien et fidélité ... **M^{lle} CEMALI . A***

*««« Tous mes cousins (e) et spécialement : **Alia***

HASSANI AMINA

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

A-Introduction	p1
B-SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	p5
CHAPITRE I	p5
LES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES.....	p5
I- 1-ANATOMIE DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES :.....	p5
I- 2-ANATOMIE PATHOLOGIQUE :.....	p6
I -3- FREQUENCE DES CANCERS DES VADS :.....	p7
I-4- SIGNES CLINIQUES :.....	p10
I-5- LES DIFFERENCES LOCALISATION TUMORALES :.....	p11
I -5-1-Cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx	p11
I -5-2-Cancers du rhinopharynx (ou cavum)	p13
I -5-3-Cancers du larynx et de l'hypopharynx	p15
I- 5-4- Sinus Maxillaire et Nez	p17
I -6-LES FACTEURS DE RISQUE	p18
I-6-1- LE TABAC	p18
I-6-2-Alcool.....	p21
I-6-3 L'ASSOCIATION ALCOOL ET TABAC	p22
I-6-4- Les facteurs professionnelles	p22
I-6-5- LES VIRUS.....	p22
I-6-6-Le mauvais état dentaire	p23
I-6-7-L'alimentation	p23
I-7-Les examens cliniques des VADS.....	p23
I-7-1-Explorations complémentaires	p23

I-7-2- Recherche de métastases	p24
I-7-3- Classement TNM.....	p25
I-8- LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES CANCERS DES VADS.....	p26
I-8-1- La chirurgie.....	p26
I-8-2- La radiothérapie.....	p26
I-8-3- La chimiothérapie.....	p27
I-8-4 - Les associations thérapeutiques.....	p27
CHAPITRE II:.....	p28
LES CARENCES VITAMINIQUE.....	p28
II-1-LES VITAMINES:.....	p28
II-1-1-Vitamine C	p29.
II-1-2-VitamineA	p30
II-1-3-Vitamine E	p32
II-1-4-Vitamine β-carotène.....	p34
II-2-LES ANTIOXYDANT ET LES RADICAUX LIBRES.....	p35
CHAPITRE III :	
LA RELATION ENTRE LES CANCERS DES VADS.....	p36
III-1-Historique de la relation alimentation / cancer	P36
III-2-Fruits et légumes / cancer.....	p36
III-3-Fruits légumes et cancers des VADS	p38
III-4-Les antioxydant et cancer	p38
III-5- Supplémentation en antioxydants	p40
III-6- Le role des vitamines dans la carcinogénèse des VADS	p40
III-6-1-VITAMINE C	p40
III-6-2- VITAMINE A	p41
III-6-3-LE VITAMINE E	p.42

III-6-4-LE VITAMINE B-CAROTENE	p43
III-7-Prévention des seconds cancers primaires par supplémentation vitaminique chez les patients traité pour un cancer ORL :.....	p44
III-7-1- Essais cliniques.....	p44
III-7-2- Autres essais cliniques de supplementation vitaminique ou d'intervention nutritionnelle	p45
C-CONCLUSION ET PRESPECTIVE :.....	p47
D-RESUME :.....	P50
E-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p53

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BaP : Benzo [a] pyrène

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CO: Monoxyde de Carbone

DCNT : le carcinome indifférencié de type nasopharyngé

EBV : Virus Epstein- Barr

EOA : Espèces oxygénées activées

EPIC :European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

HPLC : High-performance liquid chromatography

HPV: Papilloma virus humains

IARC: International Agency for Research on Cancer

IGF :Insulin-like Growth Factor

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LMP1 : Latent membrane protein-1

NIH-AARP : Diet and Health Study

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RAR : Retinoic acid receptors

RBMI: Branche montante du maxillaire inférieur

RBP : Retinol-binding Protein

ROS: Reactive oxygen species

RR : Risque relative

RXR: Retinoid X receptors

TDM: Tomodensitométrie

TNF :Tumor Factor Necrosis-alpha

TNM: Tumors Nodes Metastasis

UCNT: Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VADS : Voies aérodigestives supérieures

VLDL : Very low density lipoprotein

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Coupe sagittale médiane de la tête et rapports anatomiques des différentes cavités des voies aérodigestives supérieures..... p 6
- Figure 2 :** les carcinomes épidermoïdes des VADS..... p7
- Figure 3:** Incidence des cancers (hommes et femmes) en France en 1995..... p9
- Figure 4 :** Anatomie de la cavité buccale..... p11
- Figure 5 :** Anatomie de l'oropharynx.....p12
- Figure 6 :** L'érythroplasie.....p13
- Figure 7 :** Les leucoplasies.....13
- Figure 8 :** Anatomie de nasopharynx.....p14
- Figure 9 :** Anatomie du Larynxp16
- Figure 10 :** Anatomie de l'Hypopharynxp10
- Figure 11 :** Anatomopathologie des Sinus maxillaire.....p18
- Figure 12:** Les différentes classes de substances cancérigènes isolées dans une cigarette en cours de combustion ; Ces substances sont marquées du symbole de mort.....p20
- Figure 13 :** Risque relatif de cancer de l'endolarynx cancer de l'hypopharynx en fonction de consommation de tabac et alcool d'après tuyns.....p21
- Figure 14 :** Arbre décisionnel. Diagnostic des cancers ORL (Mills, SE; Gaffey, MJ; Frierson, HF.,1997).....p27
- Figure 15 :** Arbre décisionnel. Diagnostic des cancers oto-rhino- laryngologiques.....p27
- Figure 16 :** Formule du vitamine C.....p16
- Figure 17 :** Formule du vitamine A.....p.31
- Figure 18 :** Formule du vitamine E.....p....32
- Figure 19 :** Formule du vitamine β -carotène.....p34
- Figure 20 :** Stress oxydant et nutrition.....p35
- Figure 21 :** Les vitamines antioxydantes.....p39
- Figure 22 :** L'oxydation des bases d'ADN.....p40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des nombres de cas de cancers par sous localisation, en France, en 1995 chez l'homme et la femme..... p9

Tableau 2: Classification TNM.....p25

INTRODUCTION

Un cancer des voies aérodigestives supérieures est une maladie des cellules de l'un des organes qui constituent les VADS. Les cancers des VADS sont également parfois nommés «**cancers de la tête et du cou** » ou encore cancers de la sphère ORL. On appelle voies aérodigestives supérieures la partie haute du système respiratoire et du système digestif. Elles sont constituées de plusieurs organes qui assurent notamment :

1. le passage et le traitement de l'air jusqu'à la trachée puis les poumons : le nez, les fosses nasales, les sinus de la face, le pharynx, le larynx.
2. le passage des aliments jusqu'à l'œsophage puis l'estomac : la bouche (cavité buccale), l'oropharynx et l'hypopharynx.

Les VADS sont drainées par plusieurs chaînes ganglionnaires, situées au niveau du cou, qui peuvent être atteintes par les cellules cancéreuses. . (**Michel. et al., 2001**),

Dans le monde, les VADS représentent 5% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers, notamment chez les hommes âgés de plus de 55 ans (**Bray et al., 2002 ; Ferlay et al., 2004**).

La France, et plus particulièrement les régions de l'Est, présentent la plus haute incidence de cancers du pharynx dans le monde. En effet, ces cancers se situent au 4^{ème} rang pour l'incidence et au 5^{ème} rang pour la mortalité chez les hommes (**jamel & Murray et al., 2004**). La France est donc un pays à haut risque pour ce type de cancers.

L'étiologie des tumeurs de cette région, comme celle des tumeurs de façon générale reste souvent inconnue. Il existe toutefois des facteurs favorisant leur apparition. Les facteurs de risque les plus importants des cancers des VADS sont le tabagisme et l'alcoolisme chronique, qui sont la cause, selon différentes études, de 75% à 90% des cas. Il existe une potentialisation des effets de l'alcool et du tabac. La mauvaise hygiène buccodentaire est fréquemment rencontrée.

(Hill et al ;2000)

Les facteurs alimentaires peuvent jouer un rôle important dans la cancérogenèse, les fruits et légumes présentent de nombreux atouts nutritionnels ; ils sont riches en vitamine qui possèdent des propriétés anti-oxydantes et agit en particulier au niveau des membranes cellulaires et des lipoprotéines, jouant ainsi un rôle dans la prévention de certains cancers et protègent de façon convaincante contre les cancers des VADS. En effet le protecteur des fruits et légumes de celui des **antioxydants, caroténoïdes, vitamine C, vitamine E**. Ceci est probablement vrai,

notamment pour les cancers des VADS, une carence en vitamines (B₉, B₁₂, B₆, C...etc) peut induire des dommages dans l'ADN et de ce fait promouvoir la carcinogénèse. Les micronutriments semblent fonctionner en tant qu'antioxydants, antimutagènes et antimutagènes. (**Ames & Wakimoto et al ;2002**)

Une alimentation pauvre en légumes et en fruits, avec carences en vitamines A, C et E souvent liées également à une consommation excessive d'alcool fait aussi partie des facteurs de risque, ainsi qu'elles entraînent des lésions chroniques des muqueuses dans 5% des cas environ.

Le traitement de ces tumeurs, essentiellement chirurgical, peut nécessiter également une radiothérapie et /ou une chimiothérapie. Les difficultés rencontrées sont liées à la technique chirurgicale et à l'absence de la radiothérapie qui encadre bien souvent les gestes chirurgicaux et au coût prohibitif de la chimiothérapie. (**Uzcudun & Retolaza et al,2002, Fernandez & Sanchez et al,2002**)

L'objectif de notre travail de recherche vise à mieux comprendre les facteurs de risque impliqués dans les mécanismes de développement des carcinomes des VADS. Mise en évidence le rôle des vitamines dans l'apparition des tumeurs des VADS.

SYNTHESE

B-SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE :

CHAPITRE I

LES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES

I- 1-ANATOMIE DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES :

Les cancers VADS regroupent les cancers de la bouche, du pharynx et du larynx. Ces régions anatomiques se subdivisent en différents sites (Figure : 1) :

- **La cavité buccale** comprend les lèvres supérieure et inférieure, le plancher de bouche, les 2/3 antérieurs de la langue mobile, la face interne de joue, les gencives supérieure et inférieure et le palais dur.

- **L'oropharynx** se compose de la base de langue de la loge amygdalienne, des piliers de l'amygdale, du palais mou, des parois pharyngées latérales et postérieures.

- **Le nasopharynx** ou **rhinopharynx** ou **cavum** : ses quatre parois délimitent une cavité aérienne au carrefour entre la région cranio-encéphalique et les espaces profonds de la Face.

- **L'hypopharynx** est un conduit musculo-membraneux délimitant trois régions: les sinus piriformes, la région crico-aryténoïdienne et la paroi hypo-pharyngée postérieure.

- **Le larynx** qui se subdivise en trois étages:

1. L'étage sus-glottique ou vestibule laryngé comportant la margelle Laryngée, la face postérieure de l'épiglotte sous hyoïdienne, les bandes ventriculaires et les ventricules de Morgani.
2. L'étage glottique correspond à l'étage des cordes vocales.
3. L'étage sous-glottique dont la muqueuse recouvre le cartilage cricoïde. (**Bonfils et al ,1998**)

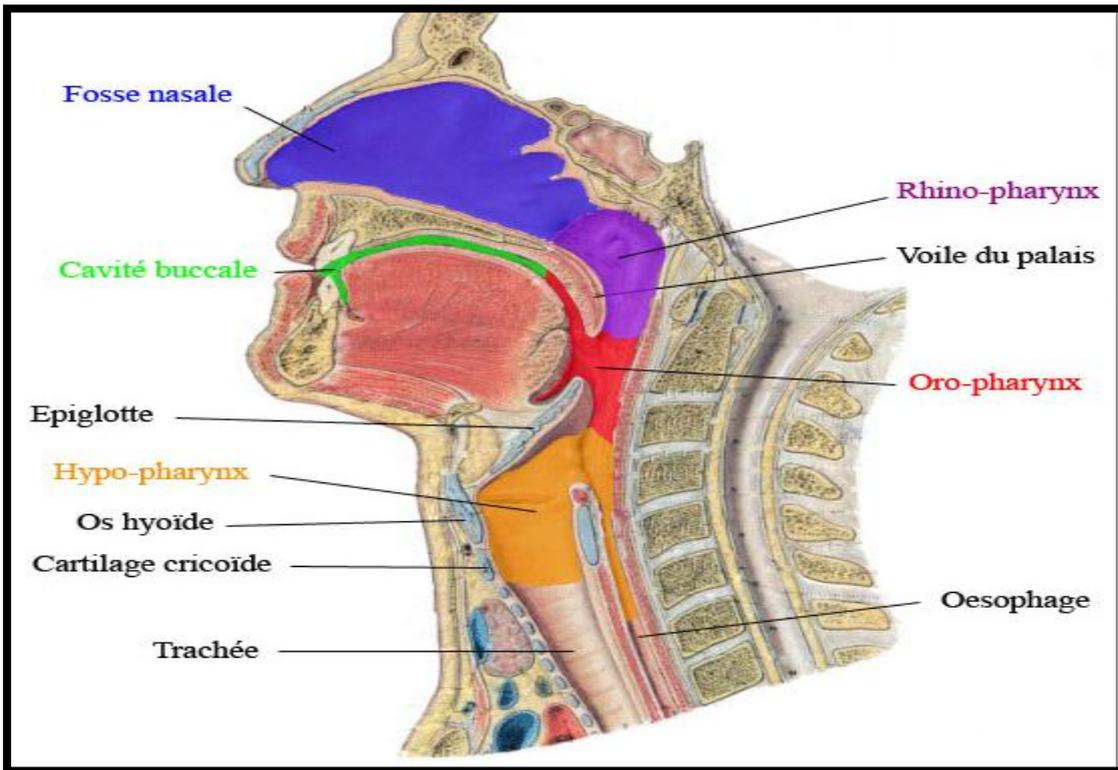


Figure 1 : Coupe sagittale médiane de la tête et rapports anatomiques des différentes cavités des voies aérodigestives supérieures

I- 2-ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Les **carcinomes épidermoïdes** représentent **90 à 95%** des cancers des VADS. Ils sont bien, Moyennement ou peu différenciés. Parmi ces carcinomes épidermoïdes, les plus fréquents sont les carcinomes infiltrant.

L'aspect macroscopique associe souvent différentes composantes: végétante ou bourgeonnante, ulcérante et infiltrante. Les autres formes histologiques sont les carcinomes verruqueux, carcinomes à cellules fusiformes, à cellules géantes, lymphomes malins, plasmocytomes, mélanomes, sarcomes des tissus mous ou ostéosarcomes, tumeurs neuro-endocrines.

Les carcinomes du nasopharynx sont divisés en trois entités clinico-histologiques distinctes: le carcinome épidermoïde non kératinisant, le carcinome épidermoïde kératinisant et le DCNT. A l'exception des tumeurs limitées à la corde vocale, les carcinomes épidermoïdes des VADS sont très lymphophiles. Chaque site tumoral a un drainage lymphatique préférentiel et toute structure anatomique médiane a un drainage lymphatique bilatéral.

Les cancers primitifs multiples sont fréquents: dans 25% des cas, il existe une deuxième localisation. Ils sont synchrones dans 40% des cas et métachrones dans 60% des cas avec un délai moyen de 45 mois entre la première et la deuxième tumeur. Au cours de l'évolution, le patient reste indéfiniment menacé par la survenue d'une localisation cancéreuse métachrone des VADS. (Panosetti & Luboinski et al, 1989)

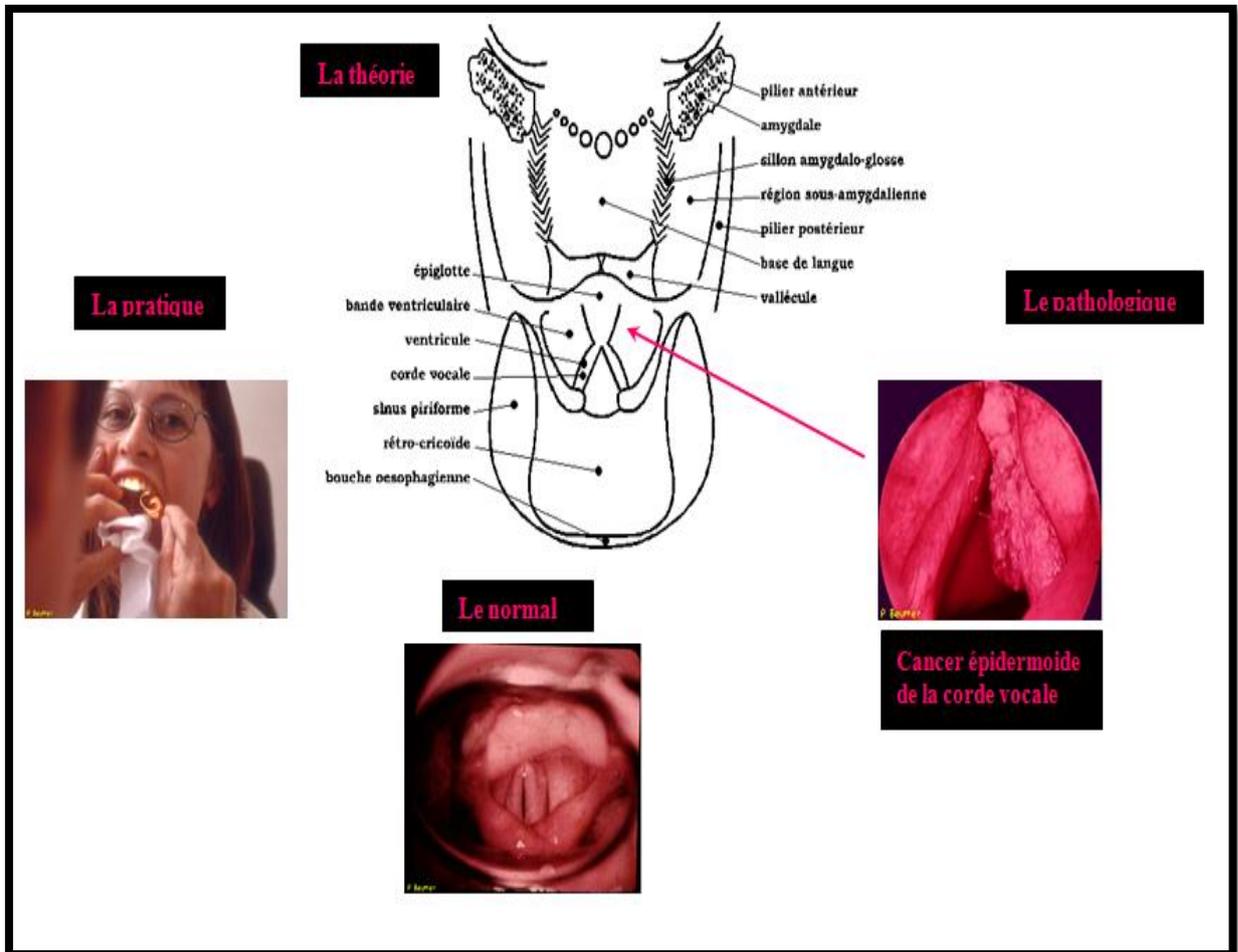


Figure 2 : les carcinomes épidermoïdes des VADS

I -3- FREQUENCE DES CANCERS DES VADS :

A l'échelon mondial, l'incidence annuelle des cancers des VADS est de 500 000 nouveaux cas (Jemal *et al.*, 2004).

En 1995, 15 000 carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et du pharyngo-larynx chez l'homme, et 2000 chez la femme ont été diagnostiqués en France (Hill, 2000 ; Ménégos & Chérié-challine, 1998 ; Réseau Francim, 1995). Ces chiffres placent ce groupe de cancers 1en

4^{ème} position après les cancers de la prostate, des bronches et du rectum chez l'homme (**figure :3**) ; il est beaucoup moins fréquent chez la femme (**Ménégoz & Chérié-challine, 1998**).

Chez l'homme, la moitié des cas de cancers des VADS survient entre 50 et 65 ans, un quart survient avant 50 ans et le quart restant après 65 ans.

La probabilité d'apparition d'un cancer de la lèvre, de la cavité buccale ou du pharynx sur une durée de vie de 0 à 75 ans est de 4,4% chez l'homme et 0,43% chez la femme. En comparaison, cette probabilité est de 6,6% chez l'homme pour le cancer bronchique et de 10,1% chez la femme pour le cancer mammaire (**Menegoz F,et al., 2002**)

Le taux de survie à cinq ans est d'environ 63% pour un cancer du larynx, d'environ 34% pour un cancer de la cavité buccale ou du pharynx et seulement 22% pour un cancer de l'hypopharynx (**Berrino F, Gatta G ., 1998**).

Non seulement la France a le taux le plus élevé de cancers des VADS en Europe mais occupe aussi une des premières places dans le monde. Les autres pays où le taux d'incidence standardisé à l'âge, pour les hommes, excède 30 pour 100000 sont: Hong Kong, l'Inde, l'Europe Centrale et de l'Est, l'Espagne, l'Italie et le Brésil. Chez la femme, des taux d'incidence supérieurs à 10 pour 100000 sont observés en Inde, à Hong Kong et aux Philippines. La France possède même le plus fort taux mondial d'incidence: 63 pour 100000 dans le Bas-Rhin (**Sankaranarayanan R .,et al : 1998**).

L'UCNT occupe une place particulière ; sa distribution est endémique dans certaines régions du monde, très forte en Asie du Sud-Est et moyenne en Afrique du Nord, au Moyen Orient et parmi les Esquimaux d'Alaska et du Groenland.

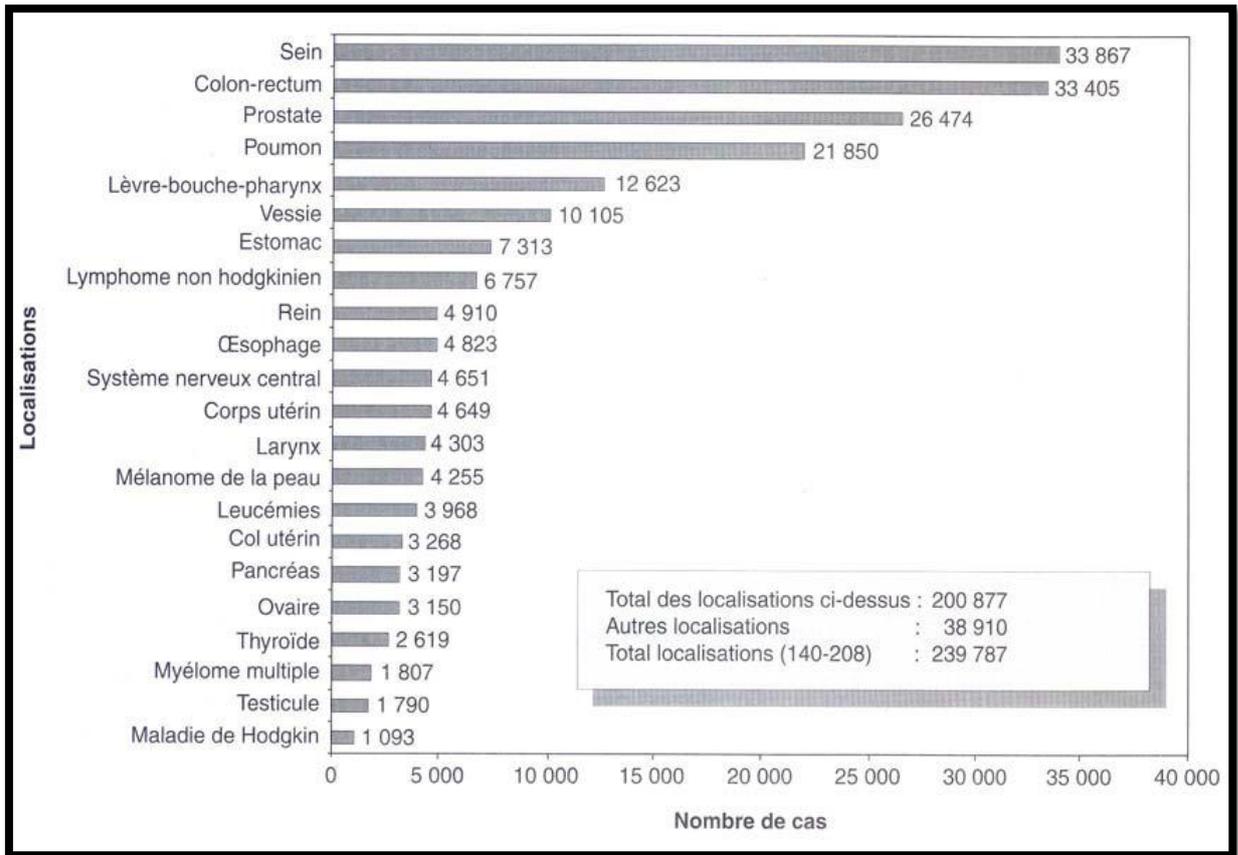


Figure N° 03 : Incidence des cancers (hommes et femmes) en France en 1995. (d'après le réseau Francim, 1995).

Sous localisations	Nombre de cas (hommes)	Nombre de cas (femmes)
Cavité buccale	4129	667
Larynx	4404	548
Hypopharynx	2779	92
Oropharynx	2727	356
Total	13679	1663

Tableau 1 : Répartition des nombres de cas de cancers par sous localisation, en France, en 1995 chez l'homme et la femme. (d'après Ménégos et al., 2002).

I-4- SIGNES CLINIQUES :

Tout signe fonctionnel durant plus de trois semaines comparable à ceux d'une simple rhinopharyngite aiguë doit faire évoquer et rechercher un cancer des VADS chez tous les patients en raison de l'émergence des carcinomes induits par l'infection à HPV.

Tout médecin voire tout professionnel de santé devrait être associé au dépistage des cancers de la cavité orale ou de l'oropharynx ne nécessitant pas de matériel particulier (simple examen à l'abaisse langue) : la découverte de tumeur à un stade précoce est un facteur de bon pronostic.

Les signes le plus souvent rapportés varient selon la localisation tumorale. Les fonctions de respiration, de phonation et d'articulation et de déglutition peuvent être perturbées. Les signes peuvent être très variables : **une gêne pharyngée, une douleur pharyngée, une douleur à la déglutition (odynophagie), une sensation de corps étranger, une otalgie, une dysphagie, une dysphonie et une dyspnée.**

Douleurs et otalgies traduisent souvent une infiltration profonde de la tumeur. Leur persistance et leur caractère unilatéraux doivent alerter et conduire à réaliser un examen clinique ORL avec fibroscopie du pharynx et du larynx chez tous les patients. Plus rarement, les cancers des VADS se révèlent par une Adénopathie cervicale métastatique d'apparence primitive.

La dysphonie est un signe clinique permettant de dépister des états précancéreux ou des tumeurs de stade précoce des cordes vocales. Toute dysphonie évoluant depuis plus de trois semaines doit conduire à réaliser un examen clinique ORL avec fibroscopie laryngée.

Les cancers du cavum les plus fréquents sont des cancers indifférenciés (UCNT) ou lympho-épithélial (classification de l'OMS) ; les lymphomes représentent le diagnostic différentiel. Ces cancers sont très lymphophiles et s'accompagnent d'adénopathies cliniques dans 60 à 80% des cas. Lors de leur diagnostic, le taux de métastases à distance est plus élevé que pour les carcinomes épidermoïdes des VADS.

Les signes cliniques sont surtout rhinologiques (obstruction nasale, épistaxis...), otologiques (otalgie, dysfonctionnement tubaire, surdité...), évocateurs d'une nature maligne quand ils sont unilatéraux et accompagnés d'adénopathies cervicales chez un patient appartenant à une ethnie à risque. Des signes neurologiques doivent être systématiquement recherchés (surtout atteinte des nerfs III, IV, V, VI puis IX, X, XII) témoignant d'une atteinte de la base du crâne : la majorité des patients consulte à un stade avancé (stade III ou IV).

Pour tous les cancers des VADS, il a été montré qu'il existe une corrélation entre l'apparition des signes fonctionnels et le développement de la tumeur permettant ainsi d'estimer le temps de doublement tumoral. Le temps d'évolution de la symptomatologie clinique doit être précisé l'endoscopie : les phénomènes inflammatoires dus aux biopsies voire un à traumatisme d'intubation peuvent modifier le signal radiologique de la tumeur.

Actuellement, dès la première consultation et surtout lors de l'annonce du diagnostic de cancer il est proposé au patient et à sa famille de rencontrer une psychologue et une infirmière spécialisée ; cette démarche rentre dans le cadre plus général de la consultation dite d'annonce du Plan Cancer (Stéphane. H, Daniel .B. , 2010).

I -5- LES DIFFERENCES LOCALISATION TUMORALES :

,io I -5-1-Cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx :

La cavité buccale comprend la langue mobile et le plancher de la bouche où sont la plupart des cancers, et par ailleurs, les gencives, les faces internes de joue, la muqueuse de recouvrement de la branche montante du maxillaire inférieur (RBMI) et de la voûte palatine. La langue comprend la portion mobile (cavité orale) en avant du V lingual et la base de langue qui fait partie de l'oropharynx.

(Pr. Baillet et al,2004)

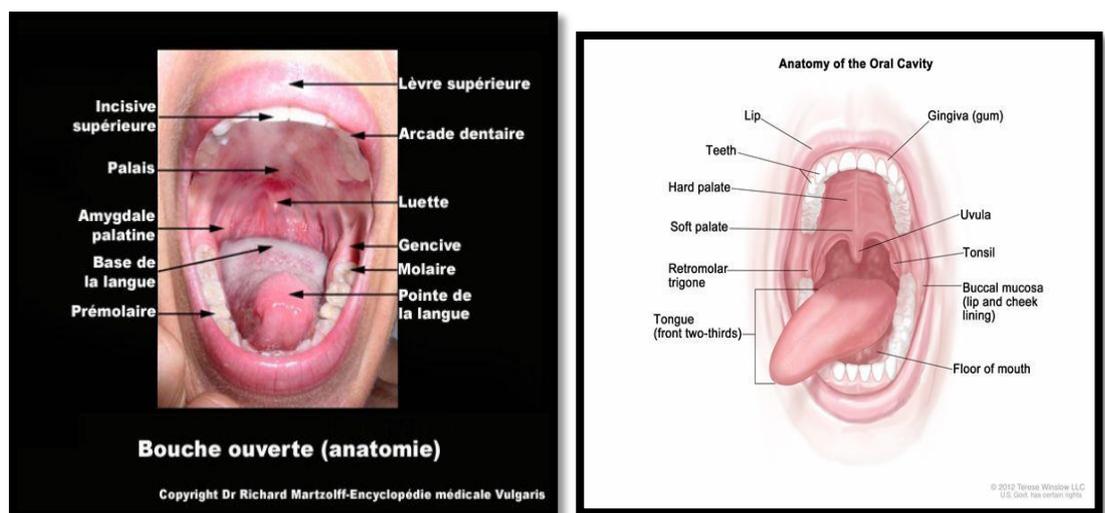


Figure 4 :Anatomie de la cavité buccale

L'oropharynx comprend de plus l'amygdale et la loge amygdalienne, le pilier antérieur du voile, le palais mou et la paroi oropharyngée latérale et postérieure. Les lymphatiques sont

nombreux, et se drainent dans les ganglions sous mentaux et sous maxillaires (portion mobile et plancher), dans les ganglions jugulaires supérieurs, moyens, inférieurs et sus claviculaires. Les lymphatiques du mur pharyngé postérieur se drainent dans les ganglions rétropharyngés. (Pr. Baillet et al,2004)

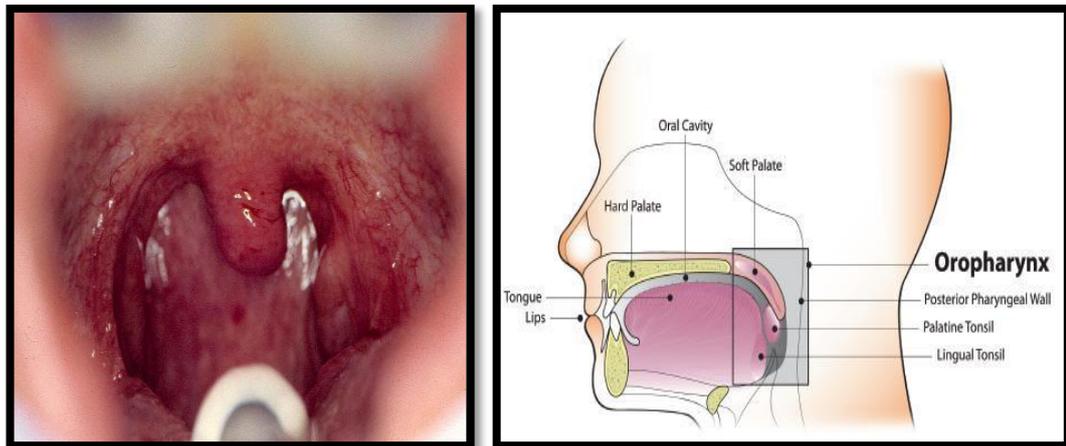


Figure 5 :Anatomie de l'Oropharynx

Forme histologique commune : il s'agit de **carcinomes épidermoïdes infiltrants** (95 % des cas). Certains éléments seraient plus péjoratifs : l'atteinte nerveuse ou vasculaire, la profondeur de l'infiltration tumorale, l'infiltration sous forme de travées grêles. Certaines variétés de carcinome épidermoïde peuvent être observées dans la cavité buccale ou l'oropharynx

1. **Carcinome verruqueux :** son aspect est analogue au carcinome verruqueux laryngé. Il se présente parfois sous la forme d'une nappe papillomateuse hyperkératosique
« papillomatose orale floride »; le diagnostic repose sur l'examen en totalité de la tumeur, car cette tumeur à malignité locale peut s'associer à un carcinome épidermoïde infiltrant .
2. Carcinome sarcomatoïde (cancer à cellules fusiformes)
3. Carcinome basaloïde
4. Carcinome adénoquameux

Ce sont les tumeurs à point de départ non muqueux :

1. Tumeurs des glandes salivaires (tumeurs muco-épidermoïdes, carcinomes adénoïdes kystiques)
2. Tumeurs osseuses (ostéosarcomes en particulier)
3. Métastases des tissus mous ou osseuses. (**Pr. Baillet et al,2004**)



Figure 6 :L'érythroplasie

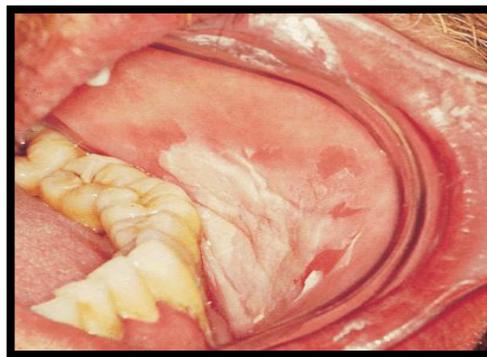


Figure7 : Les leucoplasies

I -5-2-Cancers du rhinopharynx (ou cavum) :

Le Rhinopharynx est situé en arrière des choanes postérieures, au contact de la base du crâne (sphénoïde, occipital), et en avant des premières vertèbres. La paroi latérale est le lieu d'abouchement de la trompe d'Eustache près de laquelle s'observe la fossette de Rosenmüller. Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou en suivant la veine jugulaire et le nerf spinal accessoire (chaînes ganglionnaires jugulaires et spinales) ; un drainage médian intéresse les ganglions rétropharyngés de Rouvière.

La muqueuse est bordée d'un épithélium variable : respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisé ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par places une population lymphoïde abondante.

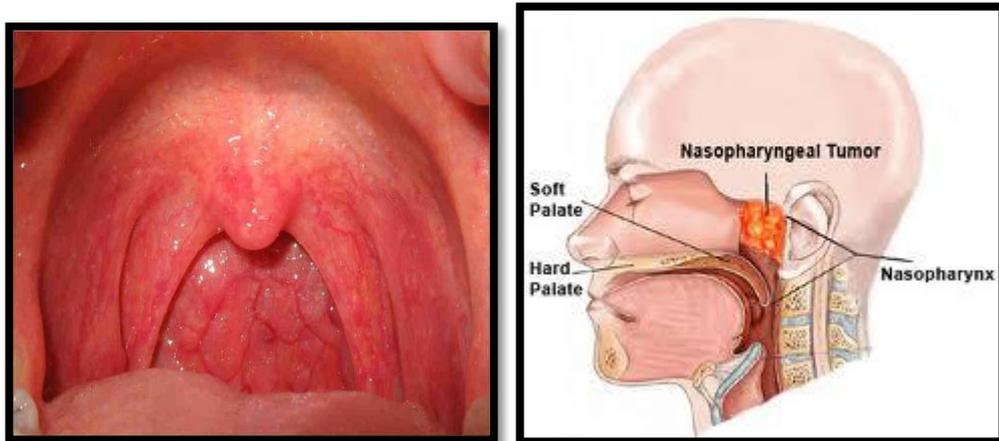


Figure 8 : Anatomie de nasopharynx

Les cancers du nasopharynx sont souvent infiltrant. La muqueuse peut paraître normale alors que l'infiltration tumorale s'est déjà étendue au delà du nasopharynx (adénopathies tumorales sans primitif connu). La première biopsie est alors positive dans 70 % des cas.

1. **Forme histologique commune** : il s'agit de carcinomes non glandulaires infiltrants que l'OMS a classés en trois types (1978).
 - a- Carcinome épidermoïde kératinisant (type1)
 - b- Carcinome épidermoïde non kératinisant (type 2)
 - c- Carcinome indifférencié de type nasopharyngien (UCNT) ou lymphépithéliome (type 3).

Le carcinome épidermoïde kératinisant est lié à l'exposition tabagique. Il est moins sensible à la radiothérapie que le carcinome indifférencié.

Le carcinome indifférencié est lié à des facteurs génétiques et à l'infection par le virus **EBV**. La moyenne d'âge est plus basse que pour le carcinome épidermoïde kératinisant avec une distribution bimodale (2^{ème} et 6^{ème} décade). L'aspect histologique est particulier (grandes cellules tumorales aux limites indistinctes, pourvues de noyaux de grande taille, clairs, renfermant de gros nucléoles, associées à des lymphocytes abondants). . (Pr. Baillet et al,2004)

I -5-3-Cancers du larynx et de l'hypopharynx :

Le larynx est une structure tubulaire complexe qui est divisée en **deux compartiments**:

1. **Sus-glottique** : bandes ventriculaires, épiglote et replis ary-épiglottiques.

2. **Glotto-sous-glottique** : cordes vocales et région sous-glottique.

Cette division en compartiments, d'origine embryologique, est liée à des ligaments et membranes fibro-élastiques, très denses et fortement attachés au niveau de la commissure antérieure. Elle est importante car l'extension locale et régionale des cancers et leur traitement en dépendent. Néanmoins, dans la profondeur des ventricules, l'espace paraglottique met en communication les deux compartiments.

Les aires de drainage ganglionnaire sont :

a. **Pour la glotte** : les lymphatiques sont rares .

b. **Etage sus-glottique** : les lymphatiques (système sus-ventriculaire) sont nombreux et se drainent vers le haut et latéralement, au travers de la membrane thyro-hyoïdienne dans les ganglions cervicaux profonds supérieurs .

c. **Etage sous-glottique** : les lymphatiques (système sous-ventriculaire) se drainent en bas et latéralement dans les ganglions cervicaux profonds inférieurs et les chaînes récurrentielles. Le réseau lymphatique superficiel ou muqueux s'étend des deux côtés, alors que chaque côté , chaque réseau profond est indépendant de l'autre.

La muqueuse laryngée est bordée d'un épithélium de type respiratoire sauf au niveau du bord libre des cordes vocales qui est bordé d'un épithélium pavimenteux non kératinisé. . (Pr. Baillet et al,2004).

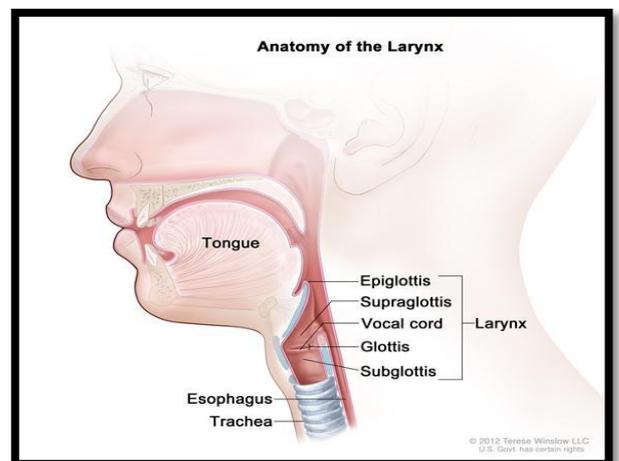


Figure 9 : Anatomie du Larynx

L'hypopharynx comprend les sinus piriformes, la paroi pharyngée postérieure et la région rétro- cricoïdienne. Les sinus piriformes ont des rapports étroits avec le larynx : la paroi interne du sinus forme la face pharyngée du repli aryépiglottique ; la paroi latérale est en dedans de la partie postérieure du cartilage thyroïde qui est souvent ossifié à ce niveau (moindre résistance que la partie cartilagineuse). Les lymphatiques sont nombreux et se drainent à tous les étages des ganglions profonds du cou.

Le drainage de la région rétro cricoïde se fait notamment dans les ganglions para trachéaux et thyroïdiens, tandis que celui du sinus piriforme et du mur pharyngé postérieur intéresse les ganglions rétro pharyngés de Rouvier (en haut de la chaîne jugulaire profonde). Le plan muqueux est bordé d'un épithélium pavimenteux non kératinisé. [16].

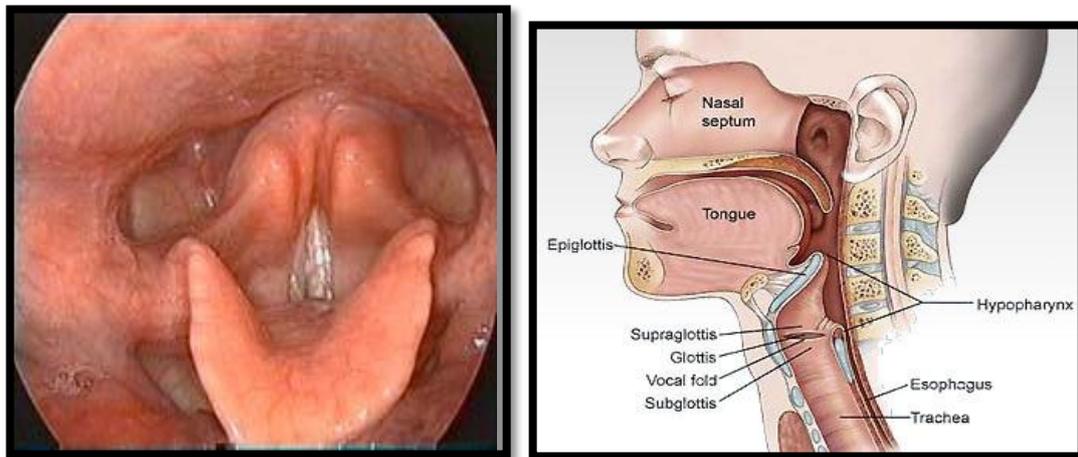


Figure 10 : Anatomie de l'Hypopharynx

1. **Formes macroscopiques :** Les cancers peuvent être :
 1. **Xérophytiques** (épiglotte sus-hyoïdienne, corde vocale) sous la forme de bourgeons voire de polypes.
 2. **Endophytiques** : ulcérés et/ou infiltrants (épiglotte sous-hyoïdienne, repliary-épiglottique, sinus piriforme).

La forme endophytique est considérée comme de plus mauvais pronostic car souvent très étendue. L'infiltration peut se faire sous un plan muqueux d'aspect normal. C'est l'aspect habituel des métastases et des tumeurs neuroendocrines.

I- 5-4- Sinus Maxillaire et Nez :

1. Les fosses nasales :

Ce sont deux cavités séparées par le septum et dont la paroi latérale présente des replis osseux appelés **Cornets** qui augmentent la surface muqueuse et protègent les méats sinusiens. La muqueuse nasale est constituée d'un épithélium de type respiratoire avec des cellules ciliées et des cellules sécrétrices de mucus.. Elle à un rôle respiratoire par l'humidification et le réchauffement de l'air inspiré et olfactif dans sa partie supérieure. Une altération de la muqueuse ou de la fonction mucociliaire quelle qu'en soit l'origine entraînera des phénomènes inflammatoires et infectieux responsables de Rhinite ou de Sinusite. L'expression peut en être aiguë ou chronique.

2. Les Sinus :

Il existe deux sinus maxillaires, deux sinus frontaux, deux sinus sphénoïdaux et de nombreuses cellules ethmoïdales (labyrinthe ethmoïdal). La paroi des sinus est recouverte par la même muqueuse que les fosses nasales. Le mucus est transporté par le tapis ciliaire vers les ostiums (orifice de drainage des sinus qui s'abouche au niveau des fosses nasales) (BEAUVILLAIN. C. , 1999),(LEGENT F , PERLEMUTER , L. VANDENBROUCK C , 1999) .

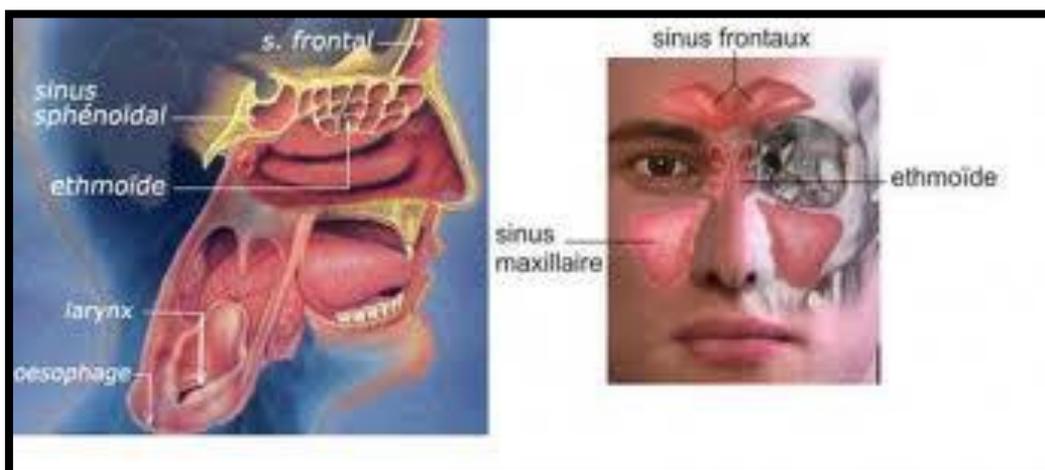


Figure 11 : Anatomopathologie des Sinus maxillaire

Les cancers des sinus ne représentent que 3 à 4 % des cancers des VADS [19]. Ils se développent préférentiellement aux dépens de la muqueuse qui tapisse les cavités nasosinusiennes et sont dans 60 à 80 % des cas à des carcinomes épidermoïdes, dans 10 à 20 % des cas des adénocarcinomes, plus rarement des tumeurs neuronales, ou « Esthésioneuroblastomes », le plus souvent situés au niveau de la cavité nasale. Ils sont associés au tabagisme, ainsi qu'à certaines expositions professionnelles (chrome, isopropyl d'alcool, nickel et thorotrast). L'atteinte du sinus ethmoïdal est liée dans plus de 80 % des cas à l'exposition à la poussière de bois, et est considérée comme une maladie professionnelle. Les localisations les plus fréquentes sont le sinus maxillaire, puis l'ethmoïde. Les atteintes des autres sinus étant rares, nous décrivons dans cet article uniquement la radioanatomie de ces deux principaux sites, et le cas clinique portera sur un adénocarcinome du sinus de l'ethmoïde. (Schantz & Forastiere et al, 2001)

I-6-LES FACTEURS DE RISQUE :

Les agents supposés provoquer ou faciliter la survenue de cancers au niveau des VADS sont nombreux. La fréquence variable des cancers des VADS et de leur sous localisation implique le rôle de différents facteurs exogènes.

En ce qui concerne les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, figurent en première place le tabac et l'alcool.

I-6-1-LE TABAC :

Le tabac peut être fumé, prisé ou chiqué. Le tabac à chiquer est beaucoup moins toxique, mais il peut donner lieu à des cancers des lèvres ou de la face interne des joues, car il est

habituellement mélangé à de la chaux, à des feuilles de bétel, et à des noix d'Arèque (Asie du sud est, Inde) (**Ko et al., 1995**). Cependant, même utilisé seul, le tabac chiqué est toxique. C'est ainsi que Schantz et Guo-Pei (**Schantz Guo-Pei, 2002**) attribuent l'augmentation des cancers de la langue chez les jeunes adultes aux Etats-Unis à la forte augmentation de tabac à chiquer, confirmant le rapport de l'IARC de 1985 (IARC, 1985). En France, le tabac à priser et à chiquer est d'utilisation très marginale 0.4% du tabac consommé.

En France, c'est en 1954 qu'une première étude rétrospective de 4000 malades atteints de cancers des VADS et un nombre égal de sujets témoins non-fumeurs a permis d'établir une différence significative entre les deux groupes, et donc d'imputer le tabac comme facteur de risque (**Marandas et al., 2004**). Vingt ans plus tard en Grande Bretagne, Doll et Petro démontrait que le risque de mortalité par cancer des VADS chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs était augmenté de 2 à 12 en fonction de la localisation, à l'exception des cancers des cavités Rhino-sinusiennes et du cavum (Doll & et Petro, 1976). Le risque accru de cancer est lié au contact de la fumée de tabac avec les lèvres, la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx (**Marandas et al., 2004**). Une cigarette se compose d'un gramme de tabac, enrobé de papier qui est fait de chanvre, de lin et autres ingrédients pour améliorer sa combustibilité ; La fumée de cigarette résulte de la combustion incomplète du tabac .Elle contient cinq milliards de particules par millilitre.

Du point de vue physiopathologique, on distingue au sein de ces particules quatre groupes de substances :

- 1) La nicotine
- 2) Le monoxyde de carbone (CO)
- 3) Les irritants (phénols, aldéhydes, acroléine)
- 4) Les substances cancérigènes regroupées en sous classes dont les trois plus importantes sont les nitrosamines spécifiques du tabac, les arylamines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques dont plus connu est le 3,4-BaP.

Il existe d'autres sous classes de produit regroupant plus de 50 substances cancérigènes (**Fan, 2001**) dont une partie est représentée dans la **Figure 12**.



Figure 12: Les différentes classes de substances cancérigènes isolées dans une cigarette en cours de combustion ; Ces substances sont marquées du symbole de mort.

Nous notons que la nicotine, le CO et les irritants ne comptent pas parmi les substances cancérigènes. Dans toutes les études publiées, le risque de cancer croît avec l'intensité et l'ancienneté du tabagisme, avec une relation « dose-effet ». Actuellement, on estime que le seuil critique se situe à 20 paquets/année, ce qui correspond à une consommation d'un paquet par jour pendant 20 ans. Outre la consommation et l'ancienneté du tabagisme, d'autres facteurs entrent en jeu. Ce sont :

- 1) l'inhalation de la fumée, qui augmente le risque. (**André et al., 1995**)
- 2) la longueur du mégot, car c'est dans le mégot réduit que s'accumule le plus de substances toxiques.
 1. Le filtre dont le rôle controversé, diminuant le risque pour certains auteurs, ne changeant rien pour d'autres

Le type de tabac, le tabac brun étant plus toxique (**Schantz Guo-Pei, 2002**)

La cigarette est plus toxique que le cigare car celui-ci ne comporte pas de papier, ce qui engendre une température de combustion moins élevée et donc une production de particules moins importante ; il en est de même pour la pipe [19]. Le tabagisme passif a été mis en cause dès le début des années 1980, le risque cancérigène pour un conjoint non fumeur étant de 3 par

rapport à un sujet témoin non exposé [7]. La poursuite de l'intoxication tabagique après guérison d'un premier cancer facilite l'apparition d'un second cancer des VADS. Dès le début des années 1980, Silvermann et al avaient montré que la fréquence d'apparition d'un second cancer était de 18 % chez le sujet ayant arrêté de fumer et de 30 % en cas de poursuite de l'intoxication tabagique (Marandas *et al.*, 2004)

I-6-2Alcool :

Les études épidémiologiques montrent que la consommation d'alcool est un facteur causal de cancer (Guenel & Brugère *et al*,1986, Leclerc & Luce *et al*,1986)

Tous les types d'alcool (vin, bière, spiritueux...) entraînent

de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx

une augmentation du risque. Le risque augmente avec la dose d'alcool pur contenu dans les boissons alcoolisées sans effet

de seuil. L'Encadré 1 donne la dose d'alcool pur correspondant à différents types de boissons alcoolisées. Dans la suite

de ce chapitre, les quantités d'alcool seront exprimées en verres par jour, un verre correspondant à 10 g d'alcool pur, donc par exemple à 10 cl de vin (un verre ballon) à 12,5°. Une méta-analyse des données épidémiologiques publiées(Ogden *et al* ;2005) montre, pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx, et par comparaison à des non-buveurs, des risques multipliés

par près de 2 pour une consommation de 2,5 verres par jour, par 3 pour une consommation de cinq verres par jour et par six pour une consommation de dix verres par jour. Pour le

cancer du larynx, les risques sont multipliés par 1,3, par 1,7 et par 2,8 respectivement.

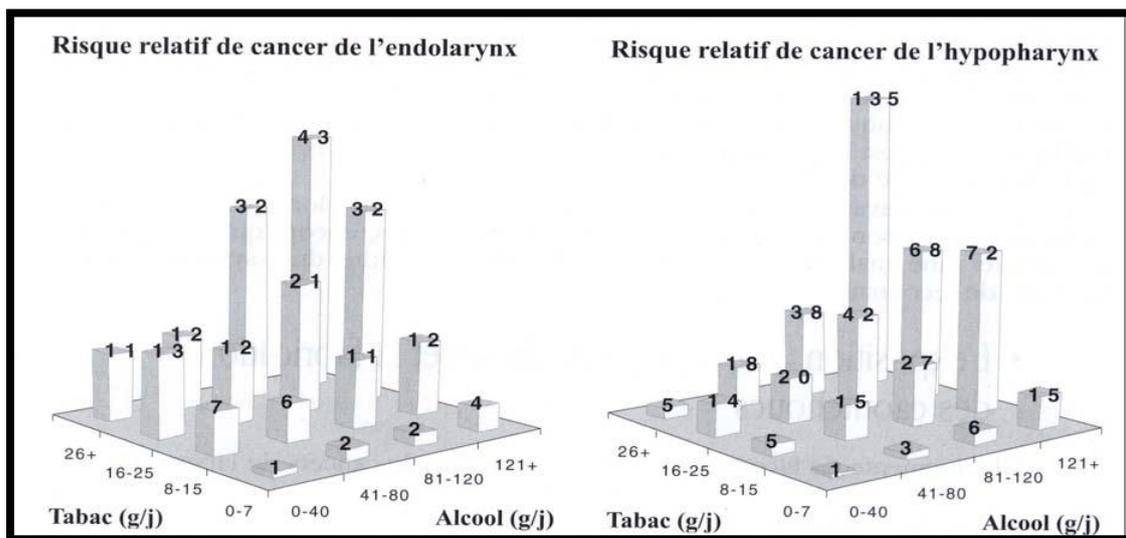


Figure 13 : Risque relatif de cancer de l'endolarynx et de l'hypopharynx en fonction de la consommation de tabac et d'alcool d'après Tuynset al., 1988).

I-6-3 L'ASSOCIATION ALCOOL ET TABAC :

L'intoxication tabagique et l'imprégnation éthylique sont souvent associées et leurs effets néfastes ne s'additionnent pas mais se multiplient. Alcool et tabac sont donc les deux facteurs de risque principaux pour les cancers de la tête et du cou. Ainsi, chez l'homme, 90% des décès par cancer des VADS sont attribuables au tabac et/ou à l'alcool. Chez la femme, cette part est de 30%. Cela correspond pour 1995 à 6000 décès masculins et 250 décès féminins. Les effets du tabac et de l'alcool sont donc différents selon le sexe, ceci provient des différences de consommation entre les hommes et les femmes. (**Leclerc&, Brugere et al,1987**)

I-6-4Le facteur professionnelles :

a- Le travail du bois : le cancer primitif de l'éthmoïde et des cavités sinusiennes.est reconnu en France comme maladie professionnelles lorsque ils survient chez un travailleur ou un ancien travailleur du bois .

L'exposition aux vapeurs de diesel et la fabrication des caoutchoucs

Elle augmente de façon significative la survenue de cancer du larynx(. **Muscat & Wynder et al ;1985**)

b- Les brouillards d'huile : d'après l'étude d'Eisen. (**Eisen & Tolbert et al,1994, Hallock & Monson et al ;1994**),ceux-ci sont des facteur favorisant le cancer du larynx

c- L'exposition à l'amiante :

Comme facteur d'une élévation modéré et non significative de la fréquence des cancer de VADS en revanche, l'exposition augmente le risque chez le sujet tabagique. (**Grustavsson & Jakobsson**)

I-6-5 LES VIRUS

Le virus d'Epstein-Barr est un facteur étiologique des carcinomes indifférenciés du nasopharynx, son ADN viral est toujours retrouvé dans les cellules tumorales. (**Guenel et al., 1986**).

Certains papilloma virus humains (HPV), en particulier HPV16, pourraient avoir un rôle étiologique dans certains carcinomes de l'oropharynx et des amygdales (**Hobbs & Birchall, 2004**). Les données

sont insuffisantes pour conclure sur une éventuelle association entre HPV et les cancers du larynx.

I-6-6Le mauvais état dentaire :

Un état dentaire déplorable était souvent associé à un cancer des VADS jusqu'à dans les années 1950-1970. aujourd'hui l'observation journalière permet de constater une élévation globale de l'hygiène bucco-dentaire chez les malades atteints de cancer aucune étude n'a montré que la baisse de la fréquence des cancers observés depuis peu est à rapporter à la meilleure hygiène buccale de la population cependant Marshall. (**Marshall & Graham et al ;1992**) . et Win. (**Winn D, Blotw . et al1991**) estiment que son rôle est modeste

I-6-7L'alimentation :

Les études épidémiologiques sur le rôle de l'alimentation sont nombreuses. L'observation retrouvée le plus constamment est une association entre une consommation élevée de

fruits et légumes et un risque diminué de cancer de la cavité buccale et du pharynx (**Khuri, Lee et al ;2006**) Les micronutriments impliqués ne sont pas clairement identifiés, les associations entre les

cancers des voies aérodigestives supérieures et le bêta-carotène, la vitamine A, la vitamine C, étant moins fortes qu'avec les fruits et légumes.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées dans des populations chinoises à haut risque de cancer du nasopharynx ont montré une association entre la consommation de poissons

conservés par salaison et ce cancer, l'exposition durant la jeunesse étant associée à un risque particulièrement élevé (**Bolla, Laplanche et al ;1996**) . Or, dans ces populations, ces poissons sont souvent donnés

très jeune lors du sevrage. D'autres variétés de conservation d'aliments (légumes salés, macérés, fermentés, harissa...) sont également associées au cancer du nasopharynx. La présence de nitrosamines carcinogènes ou de précurseurs a été détectée dans beaucoup de ces aliments.

I-7Les examens cliniques des VADS

- exploration de la bouche et de l'oropharynx, avec palpation du plancher buccal, de la langue mobile et de la base de langue pour préciser les zones infiltrées ;

- examen par rhinoscopie et cavoscopie ;

- examen par laryngoscopie indirecte complétée par un examen fibroscopique pharyngo-laryngé ;

- palpation des aires ganglionnaires du cou à la recherche de ganglions lymphatiques. (**Dr Henri et al, 2009**)

I-7-1 Explorations complémentaires :

- endoscopie complète des voies aérodigestives supérieures, sous anesthésie générale avec cavoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie, oesophagoscopie et bronchoscopie. Cette exploration précise le siège exact et la mensuration de la tumeur, permet des biopsies et met en évidence d'éventuelles autres localisations tumorales

- scanner : Tomodensitométrie (TDM*) cervicale avec injection de produit de contraste permettant des coupes étagées de la base du crâne aux clavicules, éventuellement étendues à la région de la face si nécessaire, et au médiastin* (carcinome oesophagien, extension sous-glottique) ;

- IRM* : pour les tumeurs du rhinopharynx surtout, pour les tumeurs de la cavité buccale ou de l'oropharynx afin d'évaluer l'atteinte mandibulaire par exemple ou l'extension d'une tumeur de la base de langue. (Dr Henri et al, 2009)

I-7-2 Recherche de métastases :

- radiographie pulmonaire (face et profil) mais surtout tomodensitométrie thoracique et fibroscopie bronchique en cas d'anomalie ;

- bilan biologique hépatique et échographie hépatique en cas d'anomalie des résultats biologiques.

- recherche de métastases osseuses et cérébrales en cas de signes cliniques d'appel (radiographies osseuses centrées, scintigraphie osseuse, TDM cérébrale, et TEP Scan*) ;

- recherche d'une autre localisation tumorale associée. (Dr Henri et al, 2009)

I-7-3 Classement TNM

Au terme de ce bilan, un classement de la situation tumorale est proposé, fixant le volume de la tumeur (T), les extensions ganglionnaires (N) et la présence des métastases (M). Ce classement général est modifié et plus détaillé selon les localisations tumorales[41].

T (Tumeur primitive)	N (Adénopathie)	M (Métastases)
T₀ : Pas de signe de tumeur primitive	N₀ : pas d'adénopathie	M₀ : pas de signe de métastases à distance
T_{is} : Epithélioma in situ		M₁ : métastases à distance
T₁ : Tumeur ≤ à 2 cm	N₁ : adénopathie homolatérale unique	
T₂ : Tumeur > à 2 cm et ≤ à 4 cm	N₂ : adénopathies bilatérales ou controlatérales	
T₃ : Tumeur > à 4 cm , tumeur étendue à l'os, aux muscles, etc.	N₃ : adénopathies fixées	
T_x : Tumeur inclassable	N_x : adénopathie inclassable	M_x : métastase inclassable

Tableau 2 : Classification TNM

I-8- LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES CANCERS DES VADS :

Le traitement des tumeurs des VADS repose sur la chirurgie, la radiothérapie (externe ou curiethérapie) et la chimiothérapie. Le choix de la séquence thérapeutique dépend de la tumeur (siège, extension, histologie) et du patient (état physiologique, âge, préférence pour tel traitement). Cette séquence doit donc être définie en comité de concertation pluridisciplinaire regroupant au mieux un représentant de chacune de ces disciplines: chirurgie oto-rhinolaryngologique, radiothérapie, oncologie médicale, odontologie, radiologie, nutrition.

PRINCIPES THERAPEUTIQUES:

L'objectif du traitement est d'offrir le meilleur contrôle loco-régional possible avec le meilleur résultat fonctionnel c'est-à-dire un minimum de séquelles fonctionnelles (déglutition, mastication, phonation, salivation, contrôle labial), dentaires (possibilité d'appareillage prothétique secondaire) et esthétiques.

I-8-1 La chirurgie

La chirurgie porte sur la tumeur et les aires ganglionnaires. Il s'agit en général d'une exérèse limitée pour les tumeurs mesurant moins de 3 centimètres et d'une chirurgie d'exérèse étendue suivie d'une chirurgie réparatrice (reconstruction des parties molles par lambeaux myocutanés et reconstruction osseuse par matériel externe ou greffon osseux) en cas de tumeurs mesurant plus de 3 centimètres. L'évidement ganglionnaire cervical peut être fonctionnel ou radical (avec sacrifice du muscle sterno-cléido-mastoïdien, de la veine jugulaire interne, du nerf spinal), unilatéral ou bilatéral (en cas de tumeur médiane). (**Peiffert & Mallet et al,200 1**)

I-8-2 La radiothérapie

La méthode d'irradiation la plus utilisée est trans-cutanée (cobalt ou accélérateur linéaire) ; c'est une irradiation externe délivrée sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires. La radiothérapie interstitielle (ou curiethérapie) :

par aiguillage d'iridium 192 est plus rarement utilisée (sur un reliquat tumoral après irradiation externe, ou à titre de barrage) La radiothérapie est d'autant plus efficace que la tumeur est plus indifférenciée, bourgeonnante et que le volume tumoral est faible. Ses inconvénients sont :

- * la sécheresse buccale par asialie postradique
- * la fibrosclérose cervicale
- * le risque d'ostéoradionécrose En cas d'échec, la chirurgie réalisée après irradiation est plus difficile, la cicatrisation étant de mauvaise qualité avec des suites opératoires souvent compliquées (hémorragies, fistules). (**LEGENT, FLEURY et al ;1999**)

I-8-3 La chimiothérapie

Elle peut-être utilisée

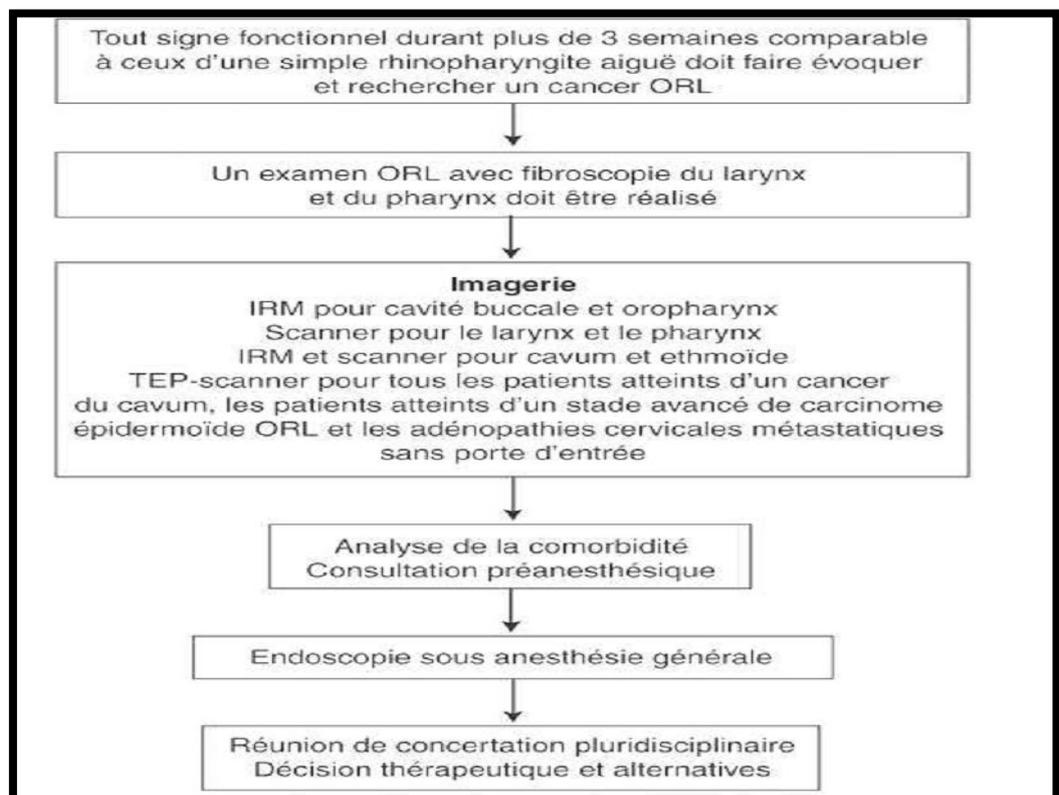
* Avant le traitement à visée curative (chimiothérapie d'induction ou néo-adjuvante) : afin d'obtenir une réduction du volume tumoral.

* En association avec la radiothérapie afin de potentialiser cette dernière.

* A visée palliative Les médicaments les plus actifs sont les sels de platine et le 5 Fluoro-Uracile (5FU). Les taxanes sont en cours d'évaluation .(**LEGENT, FLEURY et al ;1999**)

I-8-4 Les associations thérapeutiques

Elles sont discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire regroupant chirurgien, radiothérapeute et chimiothérapeute et s'appuient sur des protocoles thérapeutiques validés L'association radiothérapie-chirurgie consiste en une radiothérapie, préopératoire ou simultanée. Il faut souligner les dangers de la chirurgie après irradiation avec risques de lâchage des sutures, hémorragies et retard de cicatrisation. La curiethérapie peut être le premier traitement de la tumeur, suivie par la chirurgie sur les ganglions et complétée par une radiothérapie externe. Les traitements diffèrent selon la localisation de la tumeur. Ils sont précisés dans les chapitres concernant les localisations tumorales. (**Dr Henri et al, 2009**)



Figure

14 : Arbre décisionnel. Diagnostic des cancers ORL (Mills, SE; Gaffey, MJ; Frierson, HF.,1997)

CHAPITRE II:

Les carence vitaminique

Les fruits et légumes contiennent beaucoup de vitamines essentielles, d'antioxydants (vitamine C, caroténoïdes, flavonoïdes), de minéraux, de fibres et d'eau. Les nutritionnistes recommandent de manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour afin de se protéger au maximum contre l'apparition de diverses pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, cancer...) dans lesquelles un stress oxydant est potentiellement impliqué. Il convient toutefois de mieux définir à quoi correspondent ces cinq portions de fruits et légumes en termes de quantité, de choix, de couleur et de variabilité de ces aliments. Par ailleurs, peu d'informations existent sur l'impact réel de ce type d'alimentation sur le statut de stress oxydant d'un individu, que ce soit au niveau des taux plasmatiques en antioxydants que des marqueurs de dommages oxydatifs. . (Pincemail et al,2007)

Il est admis que le stress oxydatif joue un rôle dans la carcinogénèse. Des études épidémiologiques attribuent également un rôle aux antioxydants dans la prévention du cancer. De nombreuses études randomisées et de grande envergure ne trouvent toutefois pas d'effet positif des antioxydants (vitamine A, C, E, β - carotène) dans la prévention du cancer.(Tec & Doc et al, 1992)

II-1-LES VITAMINES:

* Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes. Ce sont des substances de faible poids moléculaire.

Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles d'autres composés organiques : sucres pour la vitamine C, hormones stéroïdes pour la vitamine D, porphyrines pour la vitamine B12.. (Bender et al,1992)

* Les déficiences vitaminiques graves sont rares dans nos régions sauf pour certains groupes à risque (par ex. les alcooliques). Chez les personnes âgées, on observe souvent des carences moins prononcées en certaines vitamines (vitamine B6, acide folique, vitamine B12 et vitamine D), mais nous ne disposons pas de chiffres de prévalence univoques vu les manques de

standardisation des tests et de consensus concernant les valeurs limites. De plus, les risques que peuvent entraîner ces carences pour la santé ne sont pas bien connus. Chez la personne âgée fragile, il est essentiel de veiller à une alimentation équilibrée. Il existe, à ce jour, peu de données mettant en évidence l'efficacité du dépistage ou de l'administration systématique de suppléments vitaminiques. La vitamine D et le calcium font exception à la règle. Il existe des arguments pour les administrer systématiquement chez la personne âgée institutionnalisée. (**Tec & Doc et al** ,1992)

II-1-1-Vitamine C :

* La vitamine C a été le premier micronutriment dont la carence a été historiquement rendue responsable d'une maladie nutritionnelle, le scorbut. Si le scorbut était particulièrement fréquent chez les marins du XVIe et XVIIe, il est devenu rarissime dans les pays développés, bien qu'une recrudescence soit actuellement signalée et considérée comme un signe de paupérisation d'une partie de la population. Cette recrudescence a été signalée, non seulement dans les pays anglo-saxons, mais également en France.

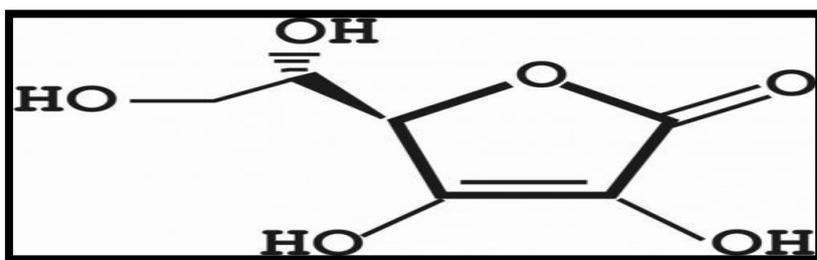


Figure 16 : Formule du vitamine C

* La vitamine C a été le premier micronutriment dont la carence a été historiquement rendue responsable d'une maladie nutritionnelle, le scorbut. Si le scorbut était particulièrement fréquent chez les marins du XVIe et XVIIe, il est devenu rarissime dans les pays développés, bien qu'une recrudescence soit actuellement signalée et considérée comme un signe de paupérisation d'une partie de la population. Cette recrudescence a été signalée, non seulement dans les pays anglo-saxons, mais également en France.

* Il existe une grande variabilité du contenu en vitamine C des aliments. Les principales sources d'acide ascorbique sont les fruits, notamment les agrumes, le kiwi, les baies, mais aussi les légumes et les abats. (**Vanderslice et Higgs, 1991**) . La biodisponibilité diminue en fonction des apports, se traduisant par une augmentation de l'excrétion urinaire.

* Les apports moyens journaliers sont estimés à environ 250 mg pour une alimentation variée comportant des fruits et des légumes. Des expériences de déplétion-réplétion ont été réalisées, associant successivement un régime sans vitamine C et un régime

avec des doses croissantes de vitamine, en mesurant parallèlement les teneurs plasmatiques leucocytaires et urinaires. (**Jacob et coll., 1992; Levine et coll., 1996**)

Ces différentes études montrent que la dose de 100 mg de vitamine C constitue chez l'adulte l'apport seuil au-delà duquel l'excrétion urinaire augmente. La population française a des apports estimés entre 86 et 102 mg/j (enquête Val-de-Marne). L'étude SU.VLMAX, réalisée plus récemment, indique des apports moyens de 95-99 mg/j

* C'est une vitamine largement utilisée dans la population, consommée sur auto prescription, sans prise en compte de sa possible toxicité à des doses dépassant 2 g/j (hyperoxalurie, diarrhée, uricosurie, augmentation des pertes sodées rénales). La teneur plasmatique de 10 mg/l est une concentration considérée comme correspondant à des apports satisfaisants en vitamine C (**Jacob et coll., 1992**). Elle est obtenue pour des apports de 80 mg chez la femme et 100 mg chez l'homme.

* Les apports nutritionnels conseillés sont estimés entre 35 et 100 mg par jour chez l'enfant et l'adolescent, à 110 mg par jour chez la femme enceinte et allaitante, et à 120 mg chez le fumeur. (**Bir1ouez-Aragon, 1998**)

* La carence en vitamine C est classiquement rapportée au syndrome scorbutique avec baisse de l'état général, myalgies, arthralgies, œdèmes des membres, syndrome hémorragique, gingivite et parodontolyse. Il existe également une atteinte de la peau et des phanères, des troubles psychiatriques et, à un stade avancé, des complications infectieuses.

* Les carences d'apport sont rares. Elles correspondent à une alimentation peu variée, trop riche en féculents et en aliments de conserve. Chez l'enfant, elles peuvent accompagner un état de malnutrition global (**Gallagher et Ehrenkrantz, 1995**). Des cas sont régulièrement rapportés dans la population française, qui concernent aussi bien l'enfant que l'adulte d'âge normal et le sujet âgé. Ils se manifestent souvent par un syndrome hémorragique, notamment avec des hématomes des membres inférieurs, associé à une altération de l'état général. Le sujet âgé institutionnalisé reçoit souvent des apports insuffisants (**Shorah et coll., 1979**). L'alcoolisme est également une cause de carence sub clinique en vitamine C.

* Une altération du statut en vitamine C a été évoquée dans plusieurs pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, la cataracte, les cancers des voies digestives supérieures et du rectum, et reste cependant controversée (**Taylor et coll., 1991 j Shorah et coll., 1996**).

. On attribue à la vitamine C de nombreuses actions de type pharmacologique sur l'immunité et le statut antioxydant plasmatique et cellulaire. Elle aurait ainsi un effet protecteur vis-à-vis des lipides et globalement un effet antistress. Elle a été proposée comme traitement adjuvant de l'acné, du psoriasis et de la métaplasie bronchique du fumeur, sans qu'une preuve formelle de son efficacité dans ces indications n'ait été validée.

II-1-2-VITAMINE A :

* C'est une vitamine qui a un métabolisme très complexe, mettant en jeu plusieurs protéines de transport extracellulaire et intracellulaire. Son mode d'action est de type pseudo-hormonal puisque, sous la forme acide rétinoïque, elle est le ligand de deux familles de récepteurs nucléaires trans régulateurs de l'expression des gènes.

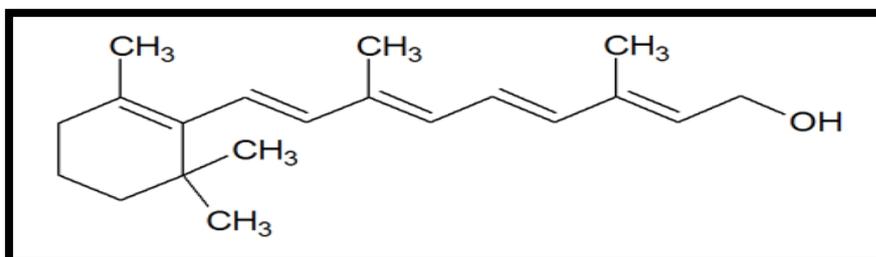


Figure 17 :Formule du viatamine A

* C'est une vitamine qui a un métabolisme très complexe, mettant en jeu plusieurs protéines de transport extracellulaire et intracellulaire. Son mode d'action est de type pseudo-hormonal puisque, sous la forme acide rétinoïque, elle est le ligand de deux familles de récepteurs nucléaires trans régulateurs de l'expression des gènes.

* Elle est apportée dans les aliments d'origine animale sous forme d'ester de rétinyl et est particulièrement abondante dans le foie de poisson, mais également dans les abats, les produits laitiers, les œufs. Elle peut être fournie par les végétaux sous forme de provitamine A de type caroténoïde, dont la plus fréquente est le B-carotène. Une concentration de 1 u.g de rétinol équivaut ainsi à 6 u.g de B-carotène(**Brown et coll., 1989**) . On utilise le terme d'équivalent rétinol pour évaluer les apports en vitamine A à partir de caroténoïdes.

* La biodisponibilité est comprise entre 20 % et 60 % selon la nature de la ration alimentaire (**ONG, 1993**. L'absorption est similaire à celle des macronutriments lipidiques et nécessite une solubilisation micellaire et une hydrolyse des rétinyls esters par des hydrolases pancréatiques. Il existe un cycle entéro-hépatique de la vitamine A. Celle-ci est distribuée dans l'organisme par les chylomicrons, stockée dans le foie, (cellules de Ito) et redistribuée sous forme de rétinol combinée à une protéine, la RBP(**Blomhoff, 1994**) . Au niveau cellulaire, la vitamine A agit sous forme d'acide rétinoïque, en s'associant à deux formes de récepteurs nucléaires, les RAR et les RXR, sous forme de rétinol qui est un médiateur des mécanismes transductionnels de la vision au niveau rétinien, ou sous forme de rétinyl-phosphate pour l'incorporation du mannose dans des glycoprotéines. Les effets de la vitamine A sont ainsi ubiquitaires : action sur la vision, glycosylation des protéines et mécanismes de différenciation cellulaire.

*Les apports nutritionnels conseillés sont de 400 à 800 équivalents rétinol chez l'enfant, 1 000 équivalents rétinol chez l'homme adulte, 800 équivalents rétinol chez la femme adulte, 1 000 et 1 300 équivalents rétinol respectivement chez la femme enceinte et la femme allaitante (**Potier de Courcy, 1994; Van den Berg, 1996**). . Il faut signaler qu'un excès d'apport en vitamine A est toxique et qu'il existe une teneur anormalement élevée dans certains abats (foie de veau).

* La carence se traduit par des troubles de la vision (héméralopie et lésions oculaires telles que xérophtalmie et kératite) (Fuchs et coll., 1994), un retard de croissance, une altération des fonctions immunitaires avec infections bronchiques à répétition et atteintes cutanées (Semba, 1994; Wiedermann et coll., 1996). L'évaluation du statut vitaminique repose sur le dosage du rétinol plasmatique et des esters du rétinol par CLHP. La recherche d'une malabsorption en vitamine A peut se faire par test de charge.

* Les carences en vitamine A, en dehors des carences de l'enfant malnutri des pays en développement, sont principalement dues à un syndrome de malabsorption, notamment secondaire à une pancréatite chronique alcoolique, mucoviscidose, maladie cœliaque, maladie de Crohn (Olson, 1994).

. Une mal digestion des lipides doit systématiquement faire rechercher une carence en vitamine A. L'importance du foie dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A explique la fréquence de carences subcliniques en vitamine A chez l'alcoolique et, plus généralement, dans les cas d'hépatopathie chronique (Got et coll., 1995). Ainsi ont été rapportés récemment trois cas de xérophtalmie par carence en vitamine A dans un contexte de cirrhose biliaire primitive, de cholangite sclérosante et de résection du grêle (Waton et coll., 1995). La carence d'apport est essentiellement un problème rencontré dans les pays en voie de développement où elle est majorée par l'existence d'une malnutrition protéino-énergétique (Flores et coll., 1984; Filteau et coll., 1994).

. Elle ne se pose pas, en pratique, en France.

II-1-3-Vitamine E :

* La vitamine E est uniquement synthétisée par les plantes et la source alimentaire principale est représentée par les huiles et les margarines végétales (dérivés de soja, germe de blé, arachide, maïs, noix...).

* La vitamine E regroupe un ensemble de composés chimiques apparentés caractérisés par un noyau chromane et une chaîne latérale phytyle saturée (tocophérols) ou insaturée (tocotriénols).

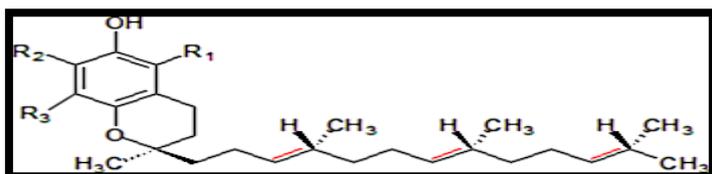


Figure 18 :Formule du vitamine E

*L'a-tocophérol présente l'activité vitaminique la plus élevée (Bourre et Clément, 1996). L'hétérogénéité chimique et l'activité biologique de ces différents composés, ainsi que la grande

variabilité de leur concentration dans les aliments en fonction des conditions de récolte (teneur optimale en été), stockage et préparation, rend l'estimation des apports moyens journaliers difficile. Ces derniers sont estimés à environ 8 mg/j chez l'adulte, dans l'alimentation des pays occidentaux. Les besoins sont fonction de la ration alimentaire, et notamment des apports en acides gras polyinsaturés et en sélénium. En effet, la vitamine E est le principal antioxydant liposoluble de l'organisme et inhibe la peroxydation des acides gras insaturés, à la fois au niveau membranaire et lipoprotéique. La forme oxydée tocophéroxyle peut être régénérée en présence de réducteurs hydrophiles tels que le glutathion réduit et l'acide ascorbique. Environ 1 mg de vitamine E est nécessaire pour 0,6 g d'acides gras polyinsaturés ingérés. La teneur des graines animales et des dérivés du lait en tocophérol et tocotriénols est directement fonction de la ration alimentaire des animaux d'élevage. Le lait de vache est six fois moins riche en vitamine E que le lait de femme.

* Les apports nutritionnels conseillés sont de 3 mg pour le nourrisson et de 12 mg pour l'adulte. Les apports sont donc fréquemment inférieurs aux recommandations.

* L'évaluation du statut en vitamine E repose sur le dosage plasmatique de l'*α*-tocophérol. Une autre méthode consiste à tester l'hémolyse par détermination de la libération de l'hémoglobine en présence d'eau oxygénée. Ce test n'est pas spécifique de la carence en vitamine E. L'*α*-tocophérol peut également être dosé dans les globules rouges ou sur des prélèvements biopsiques de tissu adipeux . (Fotouhi et coll., 1996).

* Le transport et l'absorption digestive de la vitamine E suivent les mêmes étapes que pour les autres lipides. L'hydrolyse des esters par une estérase de la muqueuse duodéno-jéjunale permet l'absorption du tocophérol libre par diffusion passive. Le tocophérol est ensuite transporté par les chylomicrons et recyclé, au niveau hépatique, dans les LDL puis échangé avec des autres lipoparticules. L'internalisation cellulaire intervient soit par hydrolyse des esters par la lipoprotéine lipase soit par endocytose des lipoparticules. Le transport intracellulaire fait intervenir des tocophérols-binding *proteins*, notamment au niveau du foie. Une compétition avec les rétinoïdes existerait pour la liaison avec certaines « *retinoid-binding* » protéines.

* La carence en vitamine E peut être très polymorphe et se traduit par des signes neuromusculaires (hyporéflexie, diminution de la sensibilité proprioceptive, parésie, parfois myopathie, troubles de la motricité digestive et oculaire), hématologiques (anémie hémolytique), immunitaires et parfois ophtalmologiques (rétinopathie pigmentaire). Werninghaus et coll., 1994 j Amarakoon et coll., 1995).

* Les carences d'apports sont rarissimes dans les pays occidentaux. L'augmentation des besoins chez le prématuré et le nouveau-né constitue une situation à risque. En fait, les carences sont principalement le résultat d'un syndrome de malabsorption des lipides, dont les étiologies sont classiquement la maladie cœliaque, la mucoviscidose, les abétalipoprotéïnémies et les cholestases primitives chez l'enfant, l'alcoolisme, la cirrhose, l'insuffisance pancréatique, la cholestase, la maladie de Crohn et les résections du grêle chez l'adulte. Des cas de carence idiopathique familiale ont été rapportés, correspondant à un défaut d'incorporation dans les VLDL naissantes qui mettrait en cause le gène de la protéine de transfert hépatique. Des états subcarenciels par insuffisance relative d'apport sont rapportés dans différentes études de cohorte.

Le tocophérol est considéré comme non toxique, à dose relativement élevée. Des études de supplémentation à 100 mg/j n'ont pas montré d'effet iatrogène. Il existe cependant une synergie entre vitamine K et vitamine E contre-indiquant sa prescription chez des patients sous anticoagulants. L'intérêt de la vitamine E dans la prévention des maladies cardiovasculaires est évoqué depuis deux décennies.

*Les tocophérols inhibent la peroxydation lipidique en réagissant sur les radicaux peroxydes lipidiques avant qu'ils n'aient eu le temps d'oxyder une chaîne d'acide gras: α -tocophérol + $\text{LOO}^\circ \rightarrow \alpha$ -tocophéryl-quinone + LOOH (Eq. I-22) Le tocophérol brise ainsi la réaction en chaîne que constitue la peroxydation lipidique, et est lui-même converti en radical tocophéroxyde. Ce dernier est très instable et réagit instantanément avec un second radical peroxyde:



Le tocophérol peut également former des complexes moléculaires stables avec les radicaux peroxydes selon des mécanismes mal connus . .(**Le Grusse, ., and Watier, , et al (1993)**).

II-1-4-Bêta-carotène :

* Le bêta-carotène fait partie de la famille des caroténoïdes, composés hautement pigmentés (rouge, orange, jaune) et liposolubles, naturellement présents dans de nombreux fruits, graines, huiles et légumes.

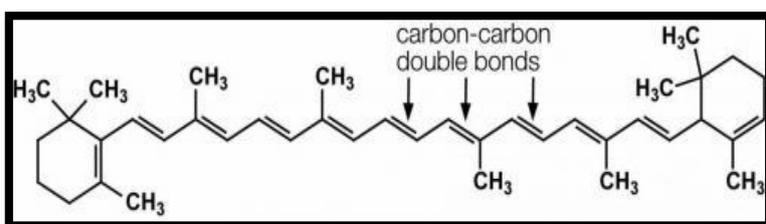


Figure 19 :Formule du vitamine β -carotène

* Parmi les caroténoïdes naturels qui peuvent être convertis en vitamine A dans l'organisme, et que l'on nomme provitamine A, le bêta-carotène est le plus abondant et le plus efficace.

* Plusieurs études ont cherché une association entre les apports ou le statut en b-carotène et l'incidence du cancer van , (**Berg et al 1997**). Une augmentation du risque de cancer des poumons a été associée à des apports insuffisants ou un taux plasmatique bas de b-carotène. Par contre, une étude finlandaise sur les fumeurs n'a pas montré d'effet protecteur. Une autre a même rapporté une augmentation de l'incidence du cancer.(**Ommen , Goodman et al ;1997**)

* Les éventuels bénéfices d'une supplémentation en b-carotène restent pour l'instant controversés. Il est même suggéré que les effets protecteurs contre les lésions oxydatives sont l'association des caroténoïdes avec d'autres substances contenues dans les fruits et légumes. Par conséquent, l'approche la plus sûre est de recommander une consommation de ces aliments plutôt que de conseiller des suppléments de b-carotène (**Collins et al 1999**). Les RDA (vitamine A) se situent entre 700 mg/j (F) et 900 mg/j (H) pour les adultes.

II-2-LES ANTIOXYDANT ET LES RADICAUX LIBRES :

Les radicaux libres, qui sont présents par exemple dans la fumée ou produits au niveau des cellules à partir de réactions d'oxydation, peuvent avoir des effets néfastes pour la santé. Ils peuvent altérer des structures cellulaires essentielles comme l'ADN, les protéines et les membranes, et entraîner des mutations ou la mort de la cellule. Ces atteintes radicalaires peuvent être à l'origine ou impliquées dans le développement de la cancérogenèse (**Pr Lucienet al ;2003**).

Les espèces oxygénées activées (EOA) dont font partie les radicaux libres et l'oxygène singulet, jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules. Expérimentalement, les antioxydants présentent des activités anticancéreuses non seulement en piégeant les EOA mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en stimulant les gènes inhibiteurs du cancer, en diminuant l'expression d'oncogènes ou en inhibant l'angiogenèse des tumeurs. Les différentes études fondamentales et épidémiologiques renforcent l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif est directement impliqué dans l'apparition du cancer. De très nombreuses études épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation en fruits et/ou en légumes riches en antioxydants est associée à une réduction du risque de développer différents types de cancer. Une étude récente a montré que des sujets sains consommant une formulation alimentaire pauvre en acides gras polyinsaturés mais riche en vitamine E présentaient un ADN mieux protégé contre le stress oxydatif que celui d'autres sujets sains consommant une formulation riche en acides gras polyinsaturés mais pauvre en vitamine E, propice dans le développement de certains cancers comme celui du sein chez les femmes. Dans de futures investigations, il sera impératif d'évaluer différents biomarqueurs sanguins ou urinaires de l'oxydation de l'ADN et de corréler ceux-ci avec l'apparition de la maladie (**Medi et al 1998**)

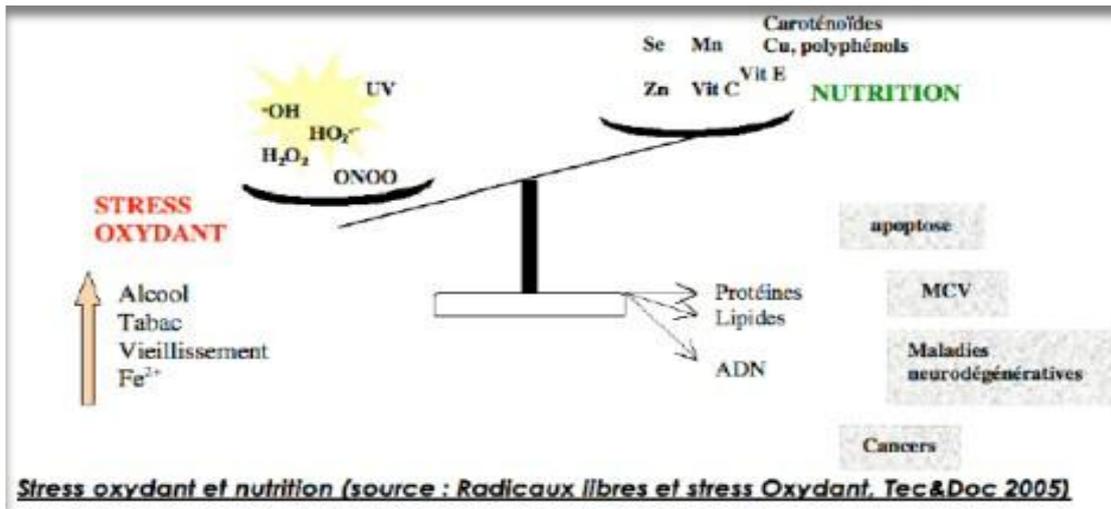


Figure20 :Stress oxydant et nutrition

CHAPITRE III :

LA RELATION ENTRE LES CANCERS DES VADS

III-1-Historique de la relation alimentation / cancer :

L'histoire de la relation alimentation et cancer remonte dans le temps jusqu'à la dynastie Song en Chine (960- 1279 après J.-C.), où le constat de la relation causale entre nutrition déficiente et cancer de l'œsophage était déjà avancé. Plus proche de nous, les études épidémiologiques décrivant d'une part les incidences des cancers, d'autre part la consommation de divers aliments, ont suggéré que dans certains pays (par exemple, les pays méditerranéens) consommant plus de certains aliments (par exemple, légumes ou céréales) et moins d'autres (par exemple, les produits laitiers) montraient des incidences de cancers plus faibles. D'autres études, dites écologiques, qui comparent la consommation alimentaire et la mortalité par cancers de différentes régions ou pays ou prenant en compte l'effet des migrations, ont renforcé l'hypothèse de la relation alimentation/cancer. Pourtant, il faudra d'autres études épidémiologiques, dites analytiques (car elles apportent des éléments permettant d'établir une relation de cause à effet entre aliments et risque de cancers), études cas-témoins ou mieux prospectives, pour pouvoir préciser l'effet de certains aliments sur le risque de certains cancers. (. Eds , Collet et al :2000)

III-2-Fruits et légumes / cancer :

L'un des principaux consensus actuels sur la relation entre alimentation et cancers et l'effet protecteur des fruits et des légumes sur la plupart des cancers. Ceci est le cas en particulier pour ceux des voies aérodigestives supérieures (œsophage, cavité buccale, larynx, pharynx), de l'estomac, du poumon et du côlon rectum. Au cours de ces 30 dernières années, plus de 250 études d'observation de type écologique, cas-témoins ou prospectif ont étudié la relation entre la consommation de fruits et/ou de légumes et les cancers. Dans plus de 80% d'entre elles, un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes a été retrouvé.

Pour la plupart des sites de cancers, les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles ont un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets ayant les niveaux d'apport les plus élevés.

La consommation régulière de fruits et de légumes a un effet protecteur sur les cancers de la **Bouche** et du **Pharynx** surtout, et de l'œsophage également, y compris après ajustement sur les principaux facteurs de risque comme l'alcool et le tabac. Selon la méta-analyse du CIRC, la consommation quotidienne de 200 g/j de légumes ou de fruits réduirait de 30% le risque de cancer de l'œsophage. Cette réduction est de plus de 80% pour le cancer de la bouche et du pharynx. Pour ces derniers, l'effet protecteur est plus directement attribué à une consommation élevée d'agrumes et de légumes verts. (**Gerber , Boutron et al 2002**)

Le groupe des fruits et des légumes n'est pas une source énergétique importante de l'alimentation (moins de 5 %), mais il constitue l'une des principales sources en fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs. L'effet protecteur des fruits et des légumes pourrait s'expliquer ainsi par l'action de plusieurs de ces composants alimentaires dont les activités biologiques individuelles ou synergiques, démontrées sur des modèles expérimentaux cellulaires ou animaux, auraient un effet inhibiteur sur le développement du cancer. Plusieurs hypothèses actuelles sur le mode d'action des facteurs alimentaires tels que les vitamines et minéraux (notamment ceux ayant une activité antioxydant), particulièrement riches dans les fruits et les légumes, suggèrent différents mécanismes d'action possibles (**Décloître et al., 1996b**). Certains de ces minéraux, vitamines et micro constituants interviendraient dans la régulation de systèmes enzymatiques de métabolisation (neutralisation et élimination) des composés cancérigènes. D'autres, comme la vitamine C et les caroténoïdes (et la vitamine E) par exemple, interviendraient plus directement sur la protection de la molécule d'ADN, en prévenant l'action pro oxydante des radicaux libres. Certains composés des fruits et des légumes

favoriseraient et restaureraient les transmissions des signaux intercellulaires, altérées lors du développement tumoral par l'activation d'oncogènes et/ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, et dans la régulation des mécanismes de prolifération et différenciation cellulaire (vitamines, calcium). Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de certitudes sur les mécanismes de protection ou d'initiation/promotion impliqués dans le développement tumoral, ni sur les composants alimentaires spécifiques qui seraient concernés. Ceci explique la prudence des recommandations préventives actuelles qui restent globales sur la consommation de « fruits/légumes », sans donner de recommandations sur des composants alimentaires spécifiques.(

Liao F., Folsomet al ;1998)

III-3-Fruits légumes et cancers des VADS :

Une méta-analyse publiée en 2003, par Riboli et Norat, montrait des diminutions respectives de 27 et 47 % des risques de cancer du larynx, du pharynx et de la bouche, pour chaque augmentation de la consommation de 100 g/j de fruits(**Riboli E, Norat et al :2003**). Une autre méta-analyse publiée en 2006 et comportant 15 études cas-témoins et une étude de cohorte incluant 65 802 personnes a montre une diminution significative du risque après ajustement sur l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et de tabac, de 51 % pour les fruits et 57 % pour les légumes (**Pavia M, Pileggi et al 2006**). Les données des grandes études de cohorte les plus récentes sont plus hétérogènes et suggèrent que l'effet bénéfique direct des fruits et des légumes est plus modeste que dans les études cas-temoins. L'étude EPIC, grande Cohorte Européenne de plus de 345 000 participants, a montre une diminution de 9 % du risque de cancer des VADS pour chaque augmentation de la consommation de 80 g/j de fruits et légumes (RR = 0,91 ; IC 95 % : [0,83-1,00]) (**Boeing H, Dietrichet al ;2006**) . Considères séparément, ni les fruits ni les légumes n'ont montre d'effet protecteur significatif. De même, l'étude NIH-AARP (plus de 490 000 participants) a montre une diminution modeste mais significative de 6 % du risque pour chaque consommation d'une portion de fruits et légumes par 1 000 kcal/j (**Freedman , Park et al :2008**). Considères séparément, seuls les légumes ont montre une diminution significative du risque de cancer des VADS de 35 % pour chaque augmentation de leur consommation de 40 g/j. Les données de la littérature semblent montrer un effet protecteur, toutefois modeste, des fruits et légumes sur le risque de cancer des VADS, et il est décrit plusieurs hypothèses sur des mécanismes protecteurs de la carcinogenèse (**Gerber M, Boutronet al :2002**)

III-4-Les antioxydant et cancer :

. On a rapproché très tôt l'effet protecteur des fruits et légumes de celui des antioxydants, caroténoïdes, vitamine C, vitamine E. Ceci est probablement vrai, notamment pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, du poumon et de l'estomac. Il est intéressant de noter que la tomate, qui contient un grand nombre d'antioxydants (vitamines C et E, caroténoïdes, acides phénoliques) plus des folates dont on connaît l'interaction avec le risque cancérigène de l'alcool, a été trouvée régulièrement protectrice dans ces cancers liés au tabac (stress oxydatif) et à l'alcool. Par contre, elle ne semble pas avoir d'effet sur les autres cancers, alors que d'autres légumes, telles les carottes, qui contiennent des lignanes (phyto_estrogènes), ont été montrées protectrices vis-à-vis du cancer du sein dans plusieurs études (Eds , Collet et al ;2000) . Le rôle de la vitamine C, des caroténoïdes et de la vitamine E, anti-oxydants apportés par ces aliments.

- Les études d'observation publiées suggèrent un effet protecteur du statut en caroténoïdes, qu'il soit évalué par les apports alimentaires ou par leur concentration plasmatique, sur le risque de cancers. Notamment, de nombreuses études cas-témoins et prospectives ont montré que des apports alimentaires élevés en bêta-carotène étaient associés à une réduction du risque de cancer de 10 à 70%, selon les localisations.

- D'après une cinquantaine d'études d'observation, les sujets dont les apports alimentaires en vitamine C sont les plus faibles auraient un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets dont les niveaux d'apports sont les plus élevés(. Blot, Li et al ;1993)

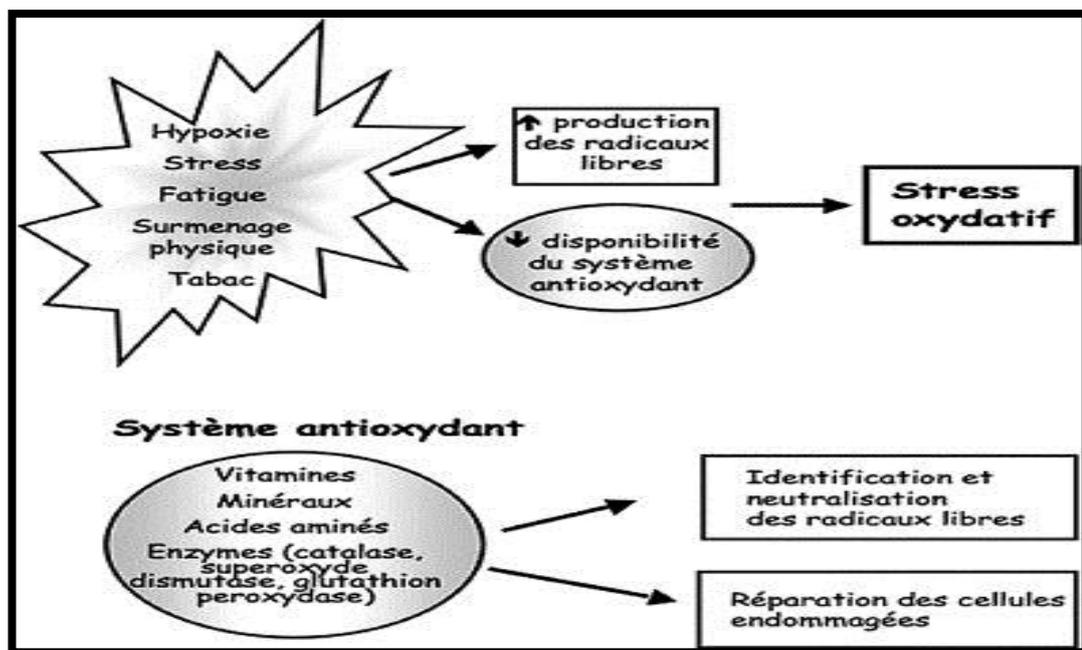


Figure 21 : Les vitamines et le stress oxydatif.

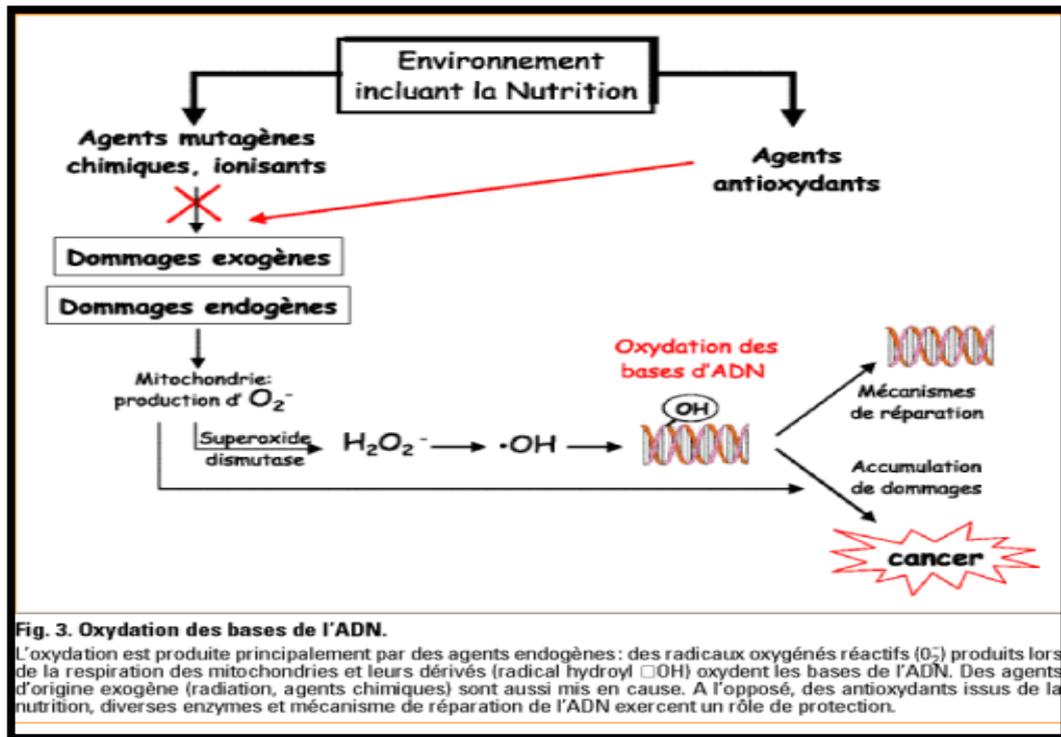


Figure 22 : L'oxydation des bases d'ADN

III-4- Supplémentation en antioxydants :

Une étude récente suggère une grande prudence dans l'utilisation de suppléments d'antioxydants à hautes doses pendant de longues périodes . En effet, 540 patients traités pour un carcinome ORL par radiothérapie ont été randomisés en double aveugle afin de tester l'efficacité de la vitamine E (400 UI/j) et du β -carotène (30 mg/j) à réduire la sévérité des effets secondaires de la radiothérapie, le risque de récurrence et le risque d'avoir un second cancer primaire. Les capsules ont été prises dès le premier jours de la radiothérapie pendant 3 ans. La combinaison de ces deux antioxydants a diminué les effets secondaires de la radiothérapie, a augmenté de 40 % le risque de récurrence, et de 2,4 de faire un second cancer pendant le traitement puis était comparable à 8 ans. (Bairati , Meyer et al. 2006 ; 119 .)

III-5- Le rôle des vitamines dans la carcinogénèse des VADS :

III-5-1-VITAMINE C :

La vitamine C est un facteur de prévention de ces cancers. Pour de nombreux cancers, il existe de plus en plus de preuves de l'effet protecteur anticancéreux de la vitamine C, effet statistiquement significatif pour trois quarts des études.

La vitamine C semble très actif dans la protection contre les cancers du tractus aérodigestif supérieur (estomac, oesophage, bouche et pharynx),(Flagg , Coates et al 1998) Epidemiologic studies of anti-oxidants and cancer in humans. J Am Coll Nutr. 1995;14: 419–27). il a été suggérée comme pouvant jouer un rôle dans l'étiologie du cancer du Rhino-pharynx (**Armstrong et al. 1998**).

Plusieurs études épidémiologiques ont analysé les apports alimentaires en vitamine C et le risque de cancers. Celles-ci montrent que de faibles apports alimentaires sont corrélés à une augmentation du risque de survenue de certains cancers. Les résultats les plus significatifs concernent les cancers de l'estomac, de l'oesophage, de la cavité buccale, du pharynx et du sein. Au niveau moléculaire, l'acide ascorbique inhibe la formation de composés cancérigènes comme les nitrosamines et de mutagènes fécaux. En piégeant les EOR, il limite l'oxydation de l'ADN qui est à l'origine de cellules cancéreuses. Il est probable que la vitamine C soit à l'origine de régulations cellulaires qui limiteraient le développement de tumeurs. Toutefois, à ce jour, ces mécanismes n'ont pas été élucidés .(Le Grusse., and Watieret al 1993) , (**Frei., Edet al1994**)

L'effet antioxydant de l'acide ascorbique pourrait inhiber les processus oxydatifs et les radicaux libres qui jouent un rôle dans l'initiation et la promotion du processus néoplasique. (**Greenberg , Baron , 1994.**)

Elle agirait dans la prévention du cancer selon un triple mécanisme:

1. En inhibant la formation des nitrosamines (substances cancérigènes) dans l'estomac, et en neutralisant d'autres toxiques.
2. En inhibant la production des radicaux libres, qui endommagent le gènes.
3. En stimulant le système immunitaire.

(**HONNAY et al ;2010**)

III-5-2- VITAMINE A :

La vitamine A agit sur la prolifération et la différenciation cellulaires. Cependant, il est difficile de conclure au rôle favorisant d'une carence sur la carcinogénèse. Les modèles animaux de carence en vitamine A augmentent l'effet carcinogène et la supplémentation à haute dose la diminue. Certains rétinoïdes de synthèse inhibent l'expression de l'ornithine décarboxylase, enzyme clé du métabolisme des polyamines. Les rétinoïdes sont aussi efficaces pour faire régresser des carcinomes murins, cutanés, mammaires et vésicaux (**Bollag, 1983 ; Cape et coll., 1986**). Les rétinoïdes dans les essais cliniques randomisés, se sont avérés efficaces sur les cancers épidermoïdes de la sphère ORL, les leucoplasies de la muqueuse buccale (**Van Poppel et coll., 1992a,b**).

Le métabolisme de la vitamine A et de l'acide rétinoïque est modifié par la prise d'alcool (éthanol et vitamine A sont catalysés par la même enzyme et apparaît donc une compétition métabolique, aux dépens de la production d'acide rétinoïque. (**Schwartz, Doody et al, 2001;**)

Un niveau intracellulaire bas en acide rétinoïque provoquerait des anomalies de la maturation épithéliale propices au développement de cancers. (Homann, Tillonen et al, 2000;)

III-5-3-LE VITAMINE E :

Des études réalisées sur animaux et **in vitro** ont permis d'obtenir des informations sur les éventuelles propriétés anticancéreuses de la vitamine E. Celles-ci suggèrent que cette vitamine permettrait de limiter le développement de cellules malignes au sein des tissus, notamment ceux de la peau et de la bouche. L'inhibition par la vitamine E de la formation de nitrosamines ou d'autres composés potentiellement mutagènes ou carcinogènes pourrait expliquer ce phénomène. Par ailleurs en induisant une réponse immunitaire au sein de cellules cancéreuses, cette vitamine pourrait également entraîner une régression de la tumeur. Les études épidémiologiques ont suggéré que des teneurs élevées en vitamine E dans l'organisme seraient associées à une réduction de l'apparition de cancers de la langue, de la tête, du cou et de mélanomes. (**Frei, B., Edet al1994**), (**Ferguson et al 1999**)

La vitamine E aurait également un effet favorable, en piégeant les radicaux libres. Le stress oxydant agit théoriquement à tous les stades de la cancérogenèse et, inversement, les cellules cancéreuses produisent des radicaux libres en grandes quantités.

Chez les sujets recevant une supplémentation en vitamine E de 100 UI/j, une diminution significative de 50 % du risque de cancers buccal et pharyngé est rapportée (**Gridley G,**

McLaughlin et al 1992)). Cet effet protecteur est même observé au-delà de la période de supplémentation.

III-5-4- LE VITAMINE β -CAROTÈNE :

Les β -carotène ont un effet protecteur très sensible pour les cancers du poumon et du tractus aérodigestif supérieur. **(Cooper, Elridge, et al 1999)**

Les β -carotènes pourraient également réduire les lésions préneoplasiques de la muqueuse buccale. **(Albanes et coll et al 1994., j Omenn et coll. Et al, 1996).**

Les effets protecteurs des caroténoïdes sur les cancers ont fait l'objet de nombreuses études. Les résultats d'études épidémiologiques ont permis d'associer la consommation de fruits et légumes riches en caroténoïdes à une réduction des risques de cancers de la prostate et de l'appareil digestif **(Clinton et al 1986)**, **(Gerber et al :2002)** Les propriétés anticancéreuses de certains caroténoïdes ont été particulièrement étudiées; c'est le cas du lycopène. Les études **in vitro** ont démontré que ce composé limite la prolifération de lignées de cellules cancéreuses induites par les facteurs IGF. Il est supposé agir en inhibant la phosphorylation des protéines régulatrices (p53 et Rb anti-oncogènes) induisant ainsi l'arrêt de la division cellulaire **(Cerutti et al :1998)**, **(Peto . Doll et al 1981)** . Un autre mécanisme d'action possible consiste en l'accroissement des communications entre les gap-jonctions (qui permettent la communication entre cellules voisines) entraînant une inhibition du développement de la tumeur maligne .

Le β -carotène est un antioxydant qui prévient les dommages cellulaires en réagissant avec les radicaux libres **(Marshall, Graham et al ;1992)**. Le β -carotène aurait aussi une activité immunostimulante . En particulier, une augmentation du TNF est observée dans les macrophages au site de la tumeur chez les hamsters ayant eu une régression de leur tumeur buccale après des injections locales de β -carotène **(Shklar G, Schwartz et al ;1988)**

Les études épidémiologiques rapportent une diminution du risque de cancers épidermoïdes chez les sujets ayant une consommation alimentaire riche en fruits et en légumes . Les études cas-témoins montrent que le risque de cancer ORL tend à diminuer significativement avec des consommations élevées d'aliments riches en β -carotène. **(Steinmetz KA, Potter et al 1991)**

III-6-Prévention des seconds cancers primaires par supplémentation vitaminique chez les patients traité pour un cancer ORL :

La survie des patients traité pour un cancer ORL de stade précoce est souvent compromise par la survenue d'un deuxième cancer primaire. Des études expérimentales chez l'animal et des données épidémiologiques suggèrent que les vitamines antioxydantes, en particulier le β -carotène et l' α -tocophérol, pourraient prévenir la survenue de ces seconds cancers. Un essai clinique randomisé en double insu est en cours au Canada pour évaluer si une supplémentation combinant le β -carotène (30 mg/j) et l' α -tocophérol (400 Wj) diminue l'incidence des seconds cancers chez les patients traité par radiothérapie pour un premier cancer ORL.

III-6-1- Essais cliniques:

Plusieurs essais cliniques de phase II ont été menés pour évaluer l'efficacité du β -carotène et de l' α -tocophérol en prévention de la leucoplasie orale, une lésion précancéreuse. Shklar , Schwartz . Tumoret al ; 1982) Une rémission complète ou partielle était observée chez 71 % des patients recevant 30 mg/j de β -carotène pendant 6 mois (**Steinmetz , Potter et al ;1991**), 44 % des patients recevant 90 mg/j de β -carotène pendant 9 mois (**Benner , Winn et al ;1993**), et 46 % des patients recevant 800 UI/j d' α -tocophérol pendant 6 mois(**Garewal, Meyskens et al 1990**) . Dans un essai clinique randomisé à double insu(**Toma, Benso et al 1992**) , les patients avec une leucoplasie orale qui recevaient durant 6 mois une combinaison de β -carotène (40 mg/j), vitamine A (30 mg/semaine) et vitamine E (30 mg/semaine) observaient plus souvent une régression de leur lésion que ceux recevant les placebos (odds ratio = 0,62, $p < 0,05$). Les micronoyaux, anomalie due à la fragmentation de l'ADN cellulaire, sont considéré comme des marqueurs de la cancérogenèse. Stich et al (**Stich, Mathew et al ;1990**)- (**Stich , Hornby et al ;1985**) (rapportent dans plusieurs essais cliniques une réduction de la proportion des micronoyaux chez les patients à risque élevé de cancers ORL (gros fumeurs, chiqueurs de bétel) et recevant une supplémentation en β -carotène (180 mg/semaine) durant plusieurs mois. Hong et al(**Hong, Lippman et al ;1990**) rapportent dans un essai clinique randomisé une réduction de la survenue de seconds cancers avec l'administration d'un analogue de la vitamine A, l'acide 13-cis rétinolique (50 à 100 mg/m/j). Cependant la proportion des patients avec un second cancer

primaire dans le groupe recevant le placebo était particulièrement élevée (24 %) comparée à celle attendue (environ 10 %) après un suivi médian de 32 mois. La sévérité des effets secondaires de l'acide 13 cis-rétinoïque était telle qu'un tiers des patients ne termineraient pas leur année de traitement. Une des conclusions des auteurs était (Other candidate agents are vitamin A and the fairly nontoxic vitamin E and β -carotène. There have been encouraging results with the use of vitamin E and β -carotène...).

III-6-2- Autres essais cliniques de supplémentation vitaminique ou d'intervention nutritionnelle :

L'essai clinique randomisé Euroscan (**De Vries, Zandwijk et al ;1993**) , conduit en Europe, évalue l'efficacité de la vitamine A et de la N-acétylcystéine pour prévenir des seconds cancers chez des patients traités pour un cancer des VADS ou du poumon à un stade précoce .

Le design factoriel de cette étude permet d'évaluer l'efficacité de ces deux micronutriments pris isolément ou ensemble. Les auteurs justifient l'utilisation de la N-acétylcystéine et de la vitamine A par le fait que la première est sensée agir à un stade précoce de la carcinogénèse alors que la deuxième agirait à un stade plus tardif, c'est-à-dire aux stades de promotion et de régression de la carcinogénèse.

Deux autres essais cliniques contrôlés, randomisés, en double aveugle sont actuellement menés afin de tester l'efficacité du β -carotène à prévenir la survenue de seconds cancers primaires et la récurrence du premier cancer. Les patients recrutés pour ces essais cliniques sont des patients traités avec succès pour leur premier cancer ORL de stade précoce. Les doses de β -carotène sont de 75 mg /j pendant 3 ans, avec une fenêtre thérapeutique de 1 mois tous les 3 mois, dans l'une et de 50 mg /j pendant la durée de l'étude dans l'autre.(**Mayne, Zheng et al ;1992**)-(**Tomata, Bonelliet al ;1994**)

Une étude menée à Hawaï évalue l'efficacité d'une intervention nutritionnelle à prévenir la survenue de seconds cancers primaires. Les patients traités pour un premier cancer ORL de stade I ou II ou un premier cancer malpighien du poumon de stade I sont assignés de façon aléatoire à un programme de conseils nutritionnels visant à augmenter jusqu'à neuf le nombre de portions journalières de fruits et de légumes, ou bien ils forment un groupe témoin sans intervention nutritionnelle. Ces essais cliniques devraient permettre de vérifier l'effet des vitamines antioxydantes sur la prévention du cancer, hypothèse suggérée à la fois par les études expérimentales chez l'animal et par les études épidémiologiques. Si cette hypothèse était

confirmée, des mesures de prévention simples pourraient être proposées, du fait de la bonne tolérance et du faible cout des vitamines anti oxydantes.

CONCLUSION e T PRESPECTIVE

C-CONCLUSION ET PRESPECTIVE:

D'après cette étude bibliographique on peut conclure que le cancer des VADS se situe au 4^{ème} rang des cancers pour l'incidence en France. La France occupe la 2^{ème} place mondiale et est le pays industrialisé le plus touché (en France, en 2000 : 19 600 nouveaux cas, 5 000 décès).

- Dans le monde, en 2000 : 170 000 nouveaux cas, 500 000 décès.
- 4^{ème} rang des cancers pour l'incidence, 5^{ème} rang pour la mortalité.

La bouche, le pharynx et le larynx constituent les (VADS), car ce sont des conduits qui permettent le passage d'une part, de l'air et d'autre part, des aliments.

Le diagnostic se fait par l'examen des biopsies obtenues lors d'un examen endoscopique. Le traitement chirurgical est fonction de la localisation et du volume de la tumeur.

La radiothérapie complète souvent la chirurgie. Elle peut être le seul traitement local dans certains cas, lorsque la chimiothérapie a permis une disparition totale ou presque de la tumeur.

Le tabac et l'alcool sont de toute évidence les principaux facteurs étiologiques des cancers des VADS. Il existe cependant d'autres facteurs de risques à prendre en compte en carcinologie buccale.

Le rôle de l'**alimentation** dans la genèse de nombreux cancers (dont les cancers des VADS) a été établi depuis bien longtemps. En effet, le régime alimentaire de type occidental nourriture hautement calorique, riche en graisses et protéines animales souvent combiné à un mode de vie sédentaire augmente significativement le risque de développer un cancer. A l'inverse, l'exercice physique, la surveillance du poids et la consommation régulière de fruits et légumes frais sont

associés à une diminution du risque de développer un cancer, notamment un cancer des VADS. Les carences vitaminiques (déficit en antioxydants ,vitamines A ou C) liées à la dénutrition et à l'éthylisme chronique peuvent faciliter l'apparition de tumeurs malignes des VADS. Cependant la supplémentation en vitamine A n'a pas apporté de preuve pour la prévention de l'apparition des cancers buccaux. [23] .

Pour prévenir un cancer de la bouche, pharynx ou larynx il faut tout d'abord et avant tout :

- En supprimant le tabac : une aide est souvent nécessaire. Votre médecin traitant ou une consultation antitabac peuvent assurer votre prise en charge. En fonction de votre dépendance à la nicotine et de vos souhaits, diverses méthodes (patchs, gommes, etc.) vous seront proposées.
- En diminuant la consommation d'alcool : une aide médicale peut aussi être bénéfique dans ce cas. La suppression du tabagisme et une consommation modérée de boissons alcoolisées (moins d'1/2 litre de vin par jour) permettraient d'éviter environ 90 % des cancers des VADS.
- Mais aussi en consultant, en cas de signe suspect :

En effet, dans certains cas, il existe des lésions bénignes (plaques blanches ou rouges sur la langue, les gencives, le palais ou la face interne des joues) pouvant se transformer par la suite. Leur traitement évitera un cancer.

- Une bonne hygiène bucco-dentaire et des visites régulières chez le dentiste sont également indispensables.

1. Il faudrait consommer chaque jour dans le cadre d'une alimentation idéale :

1. **2 portions de fruit (2 fruits ou un fruit et un jus de fruit)**
2. **1 à 2 portions de légumes cuits (2 légumes ou un légume cuit et un potage de légume)**
3. **1 à 2 portions de crudités** parceque Une alimentation riche en fruits et en légumes offre le moyen le plus efficace de diminuer son taux d'oxydants.

On peut retenir de cette étude que les vitamines antioxydantes jouent un rôle important dans la prévention des cancers des VADS .D'autres études ultérieures permettraient de mieux comprendre les voies d'interaction entre les vitamines et les cancers des VADS à l'échelle moléculaire en vue de prendre les mesures préventives.



D-RESUME :

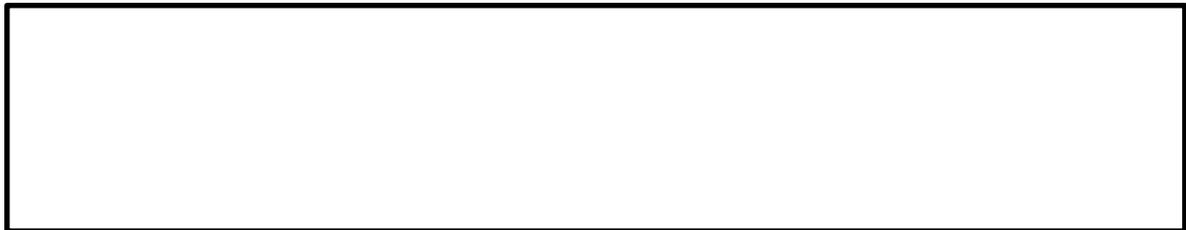
Si les relations entre alimentation et cancer restent encore en partie imprécises, des conseils de prévention primaire peuvent cependant être dégagés, permettant de diminuer le risque de cancer surtout le cancer des VADS . D'une part, le contenu des fruits et légumes, riches en micro-constituants antioxydants, d'autre part, le mécanisme de la cancérogenèse à l'oeuvre dans les cancers que nous venons d'évoquer (carcinogène reconnu comme agissant au début de l'histoire naturelle du cancer) suggèrent fortement que l'effet des fruits et légumes porte sur la réduction du stress oxydatif et, plus généralement, sur la détoxification des carcinogènes xénobiotiques. Les antioxydants de fruits et légumes ont donc fait les premiers, l'objet de recherches intenses et parmi eux les caroténoïdes et la vitamine C, puisque c'était essentiellement les légumes et les fruits jaunes, rouges, oranges (carottes et tomates, notamment) et les légumes verts qui étaient le plus fréquemment retrouvés comme protecteurs pour les cancers des VADS .

ABSTRACT :

If the relationship between diet and cancer are still partly unclear, advice primary prevention, however, can be released, to decrease the risk of cancer especially cancer of haead and neck. On the one hand, the content of fruits and vegetables rich in antioxidants micro-constituents, on the other hand, the mechanism of carcinogenesis at work in cancers that we just mentioned (known carcinogen as acting early the natural history of cancer) strongly suggest that the effect of fruits and vegetables is the reduction of oxidative stress and, more generally, on the detoxification of carcinogenic xenobiotics. Antioxidants fruits and vegetables so that the first, the subject of intense research and among them carotenoids and vitamin C, as it was mainly vegetables and fruits yellow, red, orange (carrots, tomatoes, etc.) and greens that were most frequently found to be protective for VAD.

ملخص:

إذا كانت العلاقة بين النظام الغذائي وسرطان لا تزال غير واضحة جزئياً، و النصائح المقدمة هي الوقاية الأولية للتقليل من خطر حدوث سرطان خاصة سرطان الجهاز الممرات التنفسية العليا. من ناحية، لما تحتويه الفواكه والخضروات الغنية بالمواد المضادة للاكسدة الصغرى المكونة، من ناحية أخرى، فإن آلية التسرطن في السرطانات التي ذكرناها (مادة مسرطنة تعرف باسم التحرك المبكر التاريخ الطبيعي للسرطان) تشير بقوة إلى أن تأثير الفواكه والخضروات هو الحد من الاكسدة، وبشكل أعم، وعلى إزالة السموم من المسرطنات الغريبة. الفواكه والخضروات مضادات الأكسدة تعد اول ، موضوع بحث مكثف ومن بينها الكاروتينات وفيتامين C، كما كان معظمها من الخضار والفواكه الأصفر والأحمر والبرتقالي (الجزر، والطماطم، الخ.) والخضر التي كانت في معظم الأحيان وجدت لتكون وقائية لسرطان الممرات التنفسية العليا.



E-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Ames BN, Wakimoto P. Are vitamin and mineral deficiencies a major cancer risk ? Nat Rev Cancer 2002 ; 2 : 694-70

A ndr  K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer : a case-control study in the Doubs region of France. Oral Oncol 1995; 31: 301-9.

Armstrong et al. 1998.

Bairati I, Meyer F, Jobin E, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. Int J Cancer 2006 ; 119 : 2221-4.

BEAUVILLAIN C. ORL pathologie cervico-faciale Paris- Masson 1999,**LEGENT F.**
PERLEMUTER L. VANDENBROUCK C , Cahiers d'anatomie ORL Paris- Masson 1999.

Bender D.A. : Nutritional biochemistry of the vitamins. Cambridge : Cambridge University Press, 1992.

Benner SE, Winn RJ, Lippman SM et al. Regression of Oral Leukoplakia with α -Tocopherol: A Community Clinical Oncology Program Chemoprevention Study. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:44-7.

Berrino F, Gatta G : Variation in survival of patients with head and neck cancer in EUROCARD working Group. *Eur J cancer* 1998,34 :2154_61.

BLOMHOFF R. Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr Rev* 1994,52: S13-S23

BIRLOUEZ-ARAGON I. Apports nutritionnels conseillés en vitamine C. CNERNA, 1998,

à paraître.

Blot, WJ, Li JY, Talor PR, et al. Nutrition intervention trials in Lixian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85: 1483-1492.

Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, et al. (2006) Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aerodigestive tract: the prospective epicstudy. *Cancer Causes Control* 17: 957-69.

Bolla M, Laplanche A, Lefur R, Ton Van J, Domenge C, Lefebvre JL et al. Prevention of second primary tumours with a second generation retinoid in squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx: long term follow-up. *Eur J Cancer* 1996;32:375-6.

Bollag, 1983 j Cape et coll., 1986.

Bonfils P, Chevallier 1: Anatomie. ORL, Paris: Flammarion, 3, 1998.

BOURRE JM, CLEMENT M. La vitamine E : comparaison de l'efficacité d'incorporation de l' α -tocophérol dans les organes par rapport au γ -tocophérol *Bull Acad Natl Med* 1996, 180 : 813-829.

Bray et al., 2002 ; Ferlay et al., 2004.

BROWN ED, ROSE A, CRAFT N, SEIDEL KE, SMITH Je. Concentrations of carotenoids. Retinol, and tocopherol in plasma in response to ingestion of a meal *Clin Chem* 1989, 35: 310-312.

Burton GW. Ingold KU. p-carotene: An Unusual Type of Lipid Antioxidant. *Scienc* 1984;224:569-73.

Cerutti PA. Prooxidant States and Tumor Promotion. *Science* 1995;227:375-81.

Claire HONNAY Biologiste. Septembre 2010 «*La vitamine C*».

Clinton, S. K. (1999) The dietary antioxidant network and prostate carcinoma, *Cancer* 86, 1629-1631.

CNRS-CNERNA. : Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2^e éd. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 1992.

Collins RA. Oxidative DNA damage, antioxydants, and cancer. *BioEssays* 1999 ; 21 : 238-46.

d'après Tuynset al., 1988.

De Vries N, Van Zandwijk N, Pastorino U. The Euroscan study: a progress report. *Am J Otolal-yrngol* 1993;14:62-6.

Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking : 20 years' observations on male. British doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1525-36

Dr Henri BASTIEN, cancer de voie_aéro_digestive superieur , 2009.

Eds Decloitre, Collet-Ribbing, Riboli, Eds, Tec-Doc Lavoisier, Alimentation et Cancers. Évaluation scientifique , Paris, 1996. Alimentation Méditerranéenne et Santé, Actualités et perspectives. Ed. Agropolis. John Libbey, Paris, 2000.

Eisen ,Tolbert PE ,Hallock MF,Monson RR,Smith TJ,Woskie SR.Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry.a case control stdy of larynx cancer .*am Jind med* 1994 ;26 :185_202.

Fan CY. Genetic alterations in head and neck cancer : interactions among environmental carinogens, cell cycle control, and host DNA repair. *Curr Oncol Rep* 2001; 3: 66-71.

Ferguson, L. R. (1999) Prospects for cancer prevention, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 428, 329-338.

Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of anti-oxidants and cancer in humans. *J Am Coll Nutr.* 1995;14: 419–27.

FLORES H, CAMPOS F, ARAUJO CR, UNDERWOOD B. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am] Clin Nutr* 1984, **40**: 1281-1289

FOTOUHI N, MEYDANI M, SANTOS MS, MEYDANI SN, HENNEKENS CH, GAZIANO JM. Carotenoid and tocopherol concentrations in plasma peripheral blood mononuclear cells, and red blood cells after long-term --carotene supplementation in men. *Am] Clin Nutr* 1996, **63** : 553-558.

Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. (2008) Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large united states prospective cohort study. *Int J Cancer* 122: 2330-6.

Frei, B., (Ed.) (1994) *Natural Antioxydants in Human Health and Disease*, Academic press, Londres.

GALLAGHER PG, EHRENKRANTZ RA. Nutrition anemias in infancy. *Clin Perinatol* 1995, 22: 671-692.

Garewal HS, Meyskens FL, Killen D et al. Response of Oral Leukoplakia to Beta-Carotene. *J Clin Oncol* 1990;8: 1715-20.

Gerber M, Boutron-Ruault MC, et Herberg S et al. Actualités en cancérologie : Fruits, légumes et cancers : une synthèse du Réseau NACRe. *Bull Cancer* 2002 [Sous Presse.

Gerber M, Boutron-Ruault MC, Herberg S, et al. (2002) Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables. *Bull Cancer* 89: 293-312.

GOT L, GOUSSON T, DELACOUX E. Simultaneous determination of retinyl esters and retinol in human livers by reversed-phase high-performance liquid chromatography.] *Chromatogr B : Biomed Apl* 1995, 668 : 233-239.

Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman Jr DH, Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Eng J Med* 1994;331:141-7 Polyp prevention Study Group.)

Gridley G, McLaughlin JK, Block G, Blot WJ, Gluch M, Fraumeni JF. Vitamin Supplement Use and Reduced Risk of Oral and Pharyngeal Cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135: 1083-92)

Grustavsson P, Jakobsson R, Juhansson h, Lewin f, Norells, Rutkistle. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus: a case control study in Sweden. *occ environ r'med* 1998,55 :393_400.

Guenel P, Brugère J, Leclerc A, Luce D, Rodriguez J. Étude des risques liés à la consommation d'alcool, sur une série de cas français de cancer des voies aérodigestives supérieures. Haut comité d'étude et d'in **jamel A, Tiwari RC, Murray T, et al.** *Cancer Statistics* 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.

Hill C. Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2000; 5: 5-8.

Hobbs CG, Birchall MA. Human papillomavirus infection in the aetiology of laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 88-92.

Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamaki H, Lindqvist C, Rautio M, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000;21: 663-8.

Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.

JACOB RA, PIANALTO FS, AGEE RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *Nutr* 1992;122: 1111-1118

JACOBSEN DW, GATAUTIS VJ, GREEN R, ROBINSON K, SAVON SR et coll. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentration in healthy subjects. *Clin Chem* 1994, 40 : 873-881.

JB, fraumeni jf, mouth wash use and oral condition in the risk of oral and pharyngeal cancer. *res* 1991 ;51 :3044_7.

J. Pincemail et al. / *Nutrition clinique et métabolisme* 21 (2007) 66–75
formation sur l'alcoolisme 1986;4: 253-64.

Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, Kim ES, Cooper JS, Berner SE et al. Randomized phase III of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:426-7.

Ko YC, Huang YL, Lee CH. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 450-3.

Leclerc A, Brugere J, Luce D, et al: Type of alcoholic beverage and cancer of the upper respiratory and digestive tract. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:529-34.

LEGENT F. FLEURY P. NARCY P. BEAUVILLAIN C. ORL pathologie cervico-faciale Paris- Masson 1999.

Le Grusse, J., and Watier, B., (Eds.) (1993) *Les vitamines*, Centre d'Etude et d'Information sur les Vitamines, Neuilly-sur-Seine.

Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L., « Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study », *Am Heart J*, 1998, septembre, 136 (3) 480-90.

Marandas P, Marandas N. Situation actuelle de cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. Dans : Masson, ed. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles.* Marandas P. Paris ; 2004, pp.3-20.

Marshall Jr, Graham S, Harnegheg BP, Shedd d, shea R, Brasure, Wilkinson Gs, West D, smoking alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *pral oncol Eurj cancer* 1992 ;vol28b,1 :9_15.

Mayne ST, Zheng T, Janerich DT et al. A population-based trial of p-carotene chemoprevention of head and neck cancer. In: Newell GR, Hong WK, eds. The biology and prevention of aerodigestive tract cancers. New-York:Plenum Press, 1992:119-27.

Medi-Sphere 1998; 83: 23-7., **Poulsen HE** et al. Eur J Cancer Prev 1998; 7: 9-16.) ,**Palmer HJ, Paulson KE.** Nutr Rev 1997; 55: 353-61.

Ménégoz F, Chérié-Challine L. Le cancer en France. Incidence et mortalité. Situation en 1995-Evolution entre 1975 et 1995. Les registres des cancers français (FRANCIM et le ministère de l'Emploi et de la solidarité (DGS). Paris : Documentation française,1998.

Menegoz F, Lesec HJ , Rame Jp,et al : les cancer de la lèvre,dela cavité buccale et du pharynx en France :incidence ,mortalité et tendance(période 1975_1995).Bull cancer 2002 ,89 :419_29.

Michel Quentel. Les traitements des cancers des voies Aérodigestives supérieureset ,2012 ;9_92.

Mills, SE; Gaffey, MJ; Frierson, HF. (1997): Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Atlas of Tumor Pathology, third series, Fascicle 26.Washington, Dc: Armed Forces Institute of Pathology: 455.

Muscat JE ,Wynder EL.Diesel exhaust,diesel fumes and laryngeal cancer .oto laryngol.head and Neck surg 1985 Mar ;112(3) :437 _440.

Ogden GR. Alcohol and oral cancer. Alcohol 2005;35:169-73.

OLSON JA. Hypovitaminosis A: contemporary scientific issues. J Nutr 1994, 124: 14618-14668.

Ommen GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl j Med 1996 ; 334 : 1150-5.

Omoni, A. O., and Aluko, R. E. (2005) The anti-carcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review, *Trends in Food Science & Technology* 16, 344-350.

Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, et al: Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. Laryngoscope 1989, 99:1267-73.

Patrianakos C, C, Hoffman D. Chemical studies of tobacco smoke. LXIV on the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. J Anal Chem 1979; 3: 150-4.

Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, et al. (2006) Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr 83: 1126-34.

Peiffert D, Mallet F: Curiethérapie des cancers des Voies aéro-digestives supérieures, 200 1, Cd-rom.

Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates ? *Nature* 1981;290:201-8.

POTIER DE COURCY G. Apports conseillés en vitamines. DUPIN H, ABRAHAM J, GIA-CHEITI I, Eds. Paris: Lavoisier Techniques et Documentation 1994, 55.

Pr. Baillet , Cancérologie - Service de radiothérapie ,2004.

Pr Lucien Abenhaim, Directeur général de la santé, Août 2003.

Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R ,et al :Head and neck cancer :a global perspective on épidémiologie and prognosis. *Anticancer RES* 1998,18 :4779_86.

Schantz SP, H.L., Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In : De Vita, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer : principles and practice of oncology*. 6th Ed. Philadelphia : Lippincott, William and Wilkins. Philadelphia ; 2001.

Schantz SP, Guo-Pei Yu. Head and Neck Cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002; 128 : 268-74.

SEMBA R. Vitamin A, immunity and infection. *Clin Inf Dis* 1994, 19 : 489-199.

Shklar G, Schwartz J. Tumor Necrosis Factor in Experimental Cancer Regression with Alphatocopherol, Beta-Carotene, Canthaxanthin and Algae Extract. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:839-50.

SHORAH CL SCOTT DL, NEWILL A, MORGAN DB. Clinical effects of vitamin C in elderly inpatients with low vitamin C levels. *Lancet* 1979, 24 : 403 _405.

Silvermann S Jr, Gorsby M, Greenspan JR. tobacco usage in patients with head and neck cancer. A follow-up study in habit changes and second primary oral oropharyngeal cancers. *J Amer Dent Assoc* 1983; 103: 33-5.

Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, Fruit, and Cancer. 1. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991;2:325-57.

Stéphane Hans , **Daniel Brasnu** ,Service ORL et de chirurgie cervico - faciale ,Hôpital européen Georges Pompidou,, Réflexions en Médecine Oncologique, février 2010.

Stich HF, Hornby AP, Dunn BP. A Pilot Beta-carotene Intervention Trial with Inuits Using Smokeless Tobacco. *Int J Cancer* 1985;36:321-7.

Stich HF, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. Remission of Oral Precancerous Lesions of Tobacco/Areca Nut Chewers Following Administration of D-Carotene or Vitamin A, and Maintenance of the Protective Effect. *Cancer Detect Prev* 1991;15:93-8

Taylor et coll, 1991 j Shorah et coll., 1996.

The Alpha-tocopherol fJ Carotene Cancer Prevention Group, 1994 jAlbanes et coll., 1995 j Omenn et coll., 1996). (Toma S. Benso S, Albanese E et al. Treatment of Oral Leukoplakia with Beta-Carotene. *Oncology* 1992;49:77-8.

Uzcludun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, Sanchez Hernandez JJ, Grande AG, Garcia AG et al. Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain. *Head Neck* 2002;831-40.

VANDERSLICEJT, HIGGS DJ. Vitamin C content of foods: sample variability. *Am J Clin Nutr* 1991, 54: 13238-13278.

Van Poppel et coll., 1992a,b.

van Poppel G, van den Berg H. Vitamins and cancer. *Cancer Lett* 1997 ; 114 : 195-202.

WATON NJ, HUTCHINSON CH, ATTA HR. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in the United Kingdom. *Br Med J* 1995, 310: 1050-1051.

WERNINGHAUS K, MEYDANI M, BHAWAN J, MARGOLIS R, BLUMBERG JB, GILCHREST BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994, 130: 1257-1261.

Winn DM, Blotwj, MC Laughlin Jk, Austin df, Greenberg RS, Preston Martin s, Shoenberg

Thèse soutenue par :

Date de soutenance : 25/06/2013

HASSANI AMINA

Titre : **LES CARENCES VITAMINIQUES CHEZ LES PATIENTS
AYANT UN CANCER DES VADS**

**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master en
Toxicologie et santé**

Résumé :

Si les relations entre alimentation et cancer restent encore en partie imprécises, des conseils de prévention primaire peuvent cependant être dégagés, permettant de diminuer le risque de cancer surtout le cancer des VADS. D'une part, le contenu des fruits et légumes, riches en micro-constituants antioxydants, d'autre part, le mécanisme de la cancérogenèse à l'œuvre dans les cancers que nous venons d'évoquer (carcinogène reconnu comme agissant au début de l'histoire naturelle du cancer) suggèrent fortement que l'effet des fruits et légumes porte sur la réduction du stress oxydatif et, plus généralement, sur la détoxification des carcinogènes xénobiotiques. Les antioxydants de fruits et légumes ont donc fait les premiers, l'objet de recherches intenses et parmi eux les caroténoïdes et la vitamine C, puisque c'était essentiellement les légumes et les fruits jaunes, rouges, oranges (carottes et tomates, notamment) et les légumes verts qui étaient le plus fréquemment retrouvés comme protecteurs pour les cancers des VADS.

MOTS CLES : cancer des VADS, tabac, alcool, radicaux libre, vitamines antioxydantes.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr.ZOUARI .Y (MC - Université Constantine 1).

Rapporteur : Mr. LALAOUI. K (Professeur – Université Constantine 1)

Co-encadreur : M^{lle}. CEMALIA (Doctorante – Université Constantine 1)

Examineurs : Mme.OMRANIA (Docteur – Université Constantine 1).

Mme.BOUMAZA.S (Docteur – Université Constantine 1).

Année Universitaire : 2012/2013