

Table des matières

INTRODUCTION.....	12
CHAPITRE I : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE CANCER DU COLON..	13
1 . Epidémiologie.....	13
1-1. Le cancer : vision globale.....	13
1-2. Le cancer colorectal.....	14
2 . Cancérogénèse	18
2-1. Cancérogénèse générale.....	18
2-2. Cancérogenèse appliquée au modèle du cancer colorectal	25
3 . Prévention : Nutrition et Cancer.....	31
3-1. Les certitudes aboutissant à des recommandations alimentaires et comportementales pour la prévention du cancer du côlon.....	32
3-2. Des hypothèses alimentaires et comportementales faisant l'objet d'études scientifiques pour la prévention du cancer colorectal.....	34
CHAPITRE II : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES POLYPHENOLS.....	37
1 . Généralités	37
2 . La curcumine	39
3 . Le thé vert.....	42
CHAPITRE III : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA META-ANALYSE.....	47
CHAPITRE IV : META-ANALYSES DES EFFETS CHIMIOPROTECTEURS POTENTIELS DE LA CURCUMINE ET DU THE VERTS SUR LA CANCEROGENESE COLORECTALE CHEZ LES RONGEURS.....	53
1 . Protocole des métá-analyses	53
2 . Résultats des métá-analyses.....	60
2-1. Curcumine	60
2-2. Thé vert.....	65
3 . Discussion	72
CHAPITRE V : MODES D'ACTION ET PERSPECTIVES D'UTILISATION	76
1 . Modes d'action et perspectives d'utilisation de la curcumine.....	76
2 . Modes d'action et perspectives d'utilisation du thé vert.....	84
CONCLUSION.....	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89
ANNEXES.....	97

Table des illustrations

Liste des figures :

Figure 1 :	Evolution des taux de décès par grande catégorie de causes de décès, 1980-2004, en France métropolitaine, les deux sexes confondus.	p 14
Figure 2 :	Classement de la mortalité par type de cancer en Europe en 2004 (en milliers).	15
Figure 3 :	Incidence et mortalité par âge du cancer colorectal en France en 2000.	16
Figure 4 :	Schéma général de l'évolution d'un cancer.	18
Figure 5 :	Représentation graphique de la croissance tumorale.	20
Figure 6 :	Le modèle de Vogelstein.	22
Figure 7 :	Risques relatifs de cancer du côlon selon l'activité physique quotidienne.	32
Figure 8 :	Risques relatifs de survenue de cancer du côlon selon la fréquence de consommation de charcuteries chez des femmes aux Etats-Unis.	33
Figure 9 :	La plante <i>Curcuma longa</i> dont dérive la curcumine et ses structures chimiques.	40
Figure 10 :	Effets potentiels de la curcumine sur de nombreuses affections.	42
Figure 11 :	Le théier, ou <i>Camellia sinensis</i> .	43
Figure 12 :	Les principaux polyphénols présents dans le thé vert et le thé noir.	44
Figure 13 :	Résultats globaux de la méta-analyse sur l'effet d'une forte consommation de thé vert sur le cancer colorectal.	46
Figure 14 :	Foyers de cryptes aberrantes (ACF).	54
Figure 15 :	Les différentes lésions observables au cours de la cancérogenèse colorectale.	55
Figure 16 :	Résultat de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement ACF en modèle aléatoire.	61
Figure 17 :	Résultat de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes » en modèle aléatoire.	62
Figure 18 :	Résultat de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur» en modèle aléatoire.	63
Figure 19 :	Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement ACF en modèle aléatoire avec la stratification en fonction de la nature du thé utilisé.	66
Figure 20 :	Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes » en modèle aléatoire.	68
Figure 21 :	Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur» en modèle aléatoire.	70

Figure 22 :	Comparaison de l'effet chimioprotecteur de différents agents sur le cancer colorectal (évalué chez les rongeurs) à partir de l'incidence.	75
Figure 23 :	Cibles principales de la curcumine lors de l'inhibition de l'initiation par cette dernière.	77
Figure 24 :	Cibles principales de la curcumine lors de l'inhibition de la prolifération tumorale et de la progression par cette dernière.	79
Figure 25 :	Métabolisme de la curcumine dans le foie.	81
Figure 26 :	Métabolisme des catéchines du thé vert.	85

Liste des tableaux :

Tableau 1 :	Principaux indicateurs du cancer en France, en Europe et dans le monde en 2000	p 13
Tableau 2 :	Principaux indicateurs du cancer du côlon en France en 2000.	15
Tableau 3 :	Gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique.	30
Tableau 4 :	Les principaux polyphénols et leurs sources alimentaires.	37
Tableau 5 :	Comparaison des taux de cancer entre l'Inde et les Etats-Unis.	41
Tableau 6 :	Composition de breuvages de thé à 1,25 %.	44
Tableau 7 :	Stratification de la méta-analyse.	46
Tableau 8 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement ACF.	60
Tableau 9 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes ».	62
Tableau 10 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur».	63
Tableau 11 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement ACF.	65
Tableau 12 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes ».	67
Tableau 13 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes ».	69
Tableau 14 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur».	69
Tableau 15 :	Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur».	71
Tableau 16 :	Récapitulatif des résultats des méta-analyses de la curcumine en fonction de la dose.	72
Tableau 17 :	Récapitulatif des résultats des méta-analyses de la curcumine en fonction du stade.	73

Introduction.

Le cancer est aujourd’hui dans les pays développés un problème majeur de santé publique. Il est estimé que près d’un français sur deux et une française sur trois seront confrontés à cette maladie au cours de leur vie. Le cancer du côlon figure en bonne place, étant le deuxième cancer en terme de mortalité.

Les liens entre l’alimentation et le cancer sont très étudiés depuis trois décennies, depuis que les études épidémiologiques ont établi des différences d’incidence de certains cancers en fonction des pays et du fait que des populations migrant d’un pays à l’autre voyaient leurs taux de cancers évoluer. En 1981, les facteurs alimentaires ont été présentés comme le premier facteur de risque, étant en cause dans 35 % de la mortalité des cancers (Doll, 1981). Même si ce chiffre a été maintes fois réévalué, les liens causals entre les facteurs nutritionnels et le cancer, s’ils ne sont pas établis de manière incontestable, restent fortement suspectés (IARC, 2007).

C’est dans ce contexte que la notion de chimioprévention est apparue. Elle correspond à l’utilisation de composants ou de médicaments dans le but de prévenir l’apparition de lésions précancéreuses ou d’empêcher voire d’inverser la progression de la maladie cancéreuse (Kelloff, 1995). Les polyphénols en tant que microconstituants omniprésents dans notre alimentation ont ainsi vu leur effet chimioprotecteur analysé. Les catéchines du thé vert et la curcumine, objets de cette étude, font partie des polyphénols les plus étudiés.

Le recours au modèle animal dans le cadre de la recherche et du développement de molécules chimioprotectrices est indispensable. Mais la variabilité de ces études dans leur protocole et leur rigueur ne permet pas raisonnablement de tirer des conclusions certaines de leurs résultats en vue d’une application chez l’homme. La revue systématique des données existant chez l’animal pour une molécule donnée est nécessaire pour utiliser au mieux ces résultats. Et le recours à la méta-analyse permet d’améliorer l’estimation de l’effet chimioprotecteur de la molécule et augmente ainsi la valeur des enseignements issus des expérimentations animales (Pound, 2004).

C’est dans cette optique que nous avons réalisé des méta-analyses afin de préciser l’effet chimioprotecteur sur la Cancérogenèse colorectale de la curcumine et du thé vert chez les rongeurs.

Chapitre I : Données bibliographiques sur le cancer du côlon.

1. Epidémiologie.

1-1. Le cancer : vision globale.

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans les pays occidentaux derrière les maladies cardio-vasculaires. Ainsi aux Etats-Unis en 2004, le cancer tua 553 888 personnes, soit 23,1 % du nombre total des personnes décédées (contre 27,2 % pour les maladies cardio-vasculaires) (Jemal, 2007).

En 2000, plus de 349 personnes pour 100 000 habitants sont mortes de cancer dans le monde. Les pays développés sont d'avantage touchés ; ainsi en Europe, la donnée équivalente est de 504 personnes pour 100 000 habitants (cf. tabl.1). Ces valeurs correspondent à des taux standardisés, c'est-à-dire qu'elles prennent en compte la structure de la population par âge.

Tableau 1 : Principaux indicateurs du cancer en France, en Europe et dans le monde en 2000.

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés europe	Taux standardisés monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	564,8	504,0	349,4	161 025
	Femme	388,1	309,4	226,3	117 228
Mortalité	Homme	323,8	282,9	187,4	92 311
	Femme	191,1	124,1	83,1	57 734

Taux standardisés pour 100 000 habitants.

Source : Remontet, 2003.

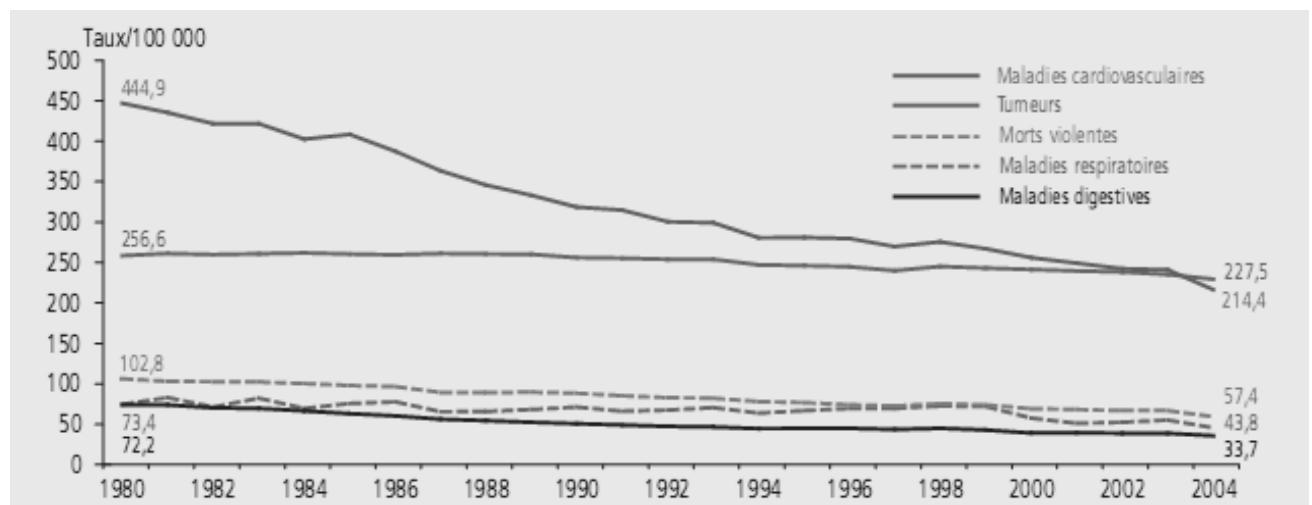
Le cancer constitue donc un réel problème de santé publique, qui ne peut que s'amplifier dans les années à venir du fait du vieillissement de la population dans les pays occidentaux.

En France, le nombre de cas de cancers a augmenté de 63 % entre 1980 et 2000 : (66% chez l'homme et 60 % chez la femme), alors que dans le même temps le nombre de décès n'augmentait respectivement que de 22 % et 16 %. Les changements démographiques (nombre de personnes et structure d'âge) n'expliquent que moins de la moitié de l'augmentation de l'incidence des cancers, tandis que le nombre de décès a moins augmenté que ne le laissaient prévoir les changements dans la structure de la population française. Ces observations se traduisent par une augmentation de l'ordre de 30 % des taux standardisés

d'incidence et une diminution de l'ordre de 10 % des taux standardisés de mortalité (Remontet, 2003).

Cette évolution a conduit au fait, que pour la première fois en 2004, le cancer est devenu la première cause de mortalité des Français. En effet, les tumeurs malignes ont entraîné la mort de 152 708 personnes (taux de décès de 227,5/100 000 habitants), soit 30 % des décès totaux de l'année 2004, contre 28,9 % pour les maladies cardiovasculaires (cf. fig. 1). Ceci est à moduler en fonction du sexe : les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès chez les femmes (Aouba, 2007).

Figure 1 : Evolution des taux* de décès par grande catégorie de causes de décès, 1980-2004, en France métropolitaine, les deux sexes confondus.



* Taux de décès standardisés pour 100 000 habitants.

Source : Aouba, 2007

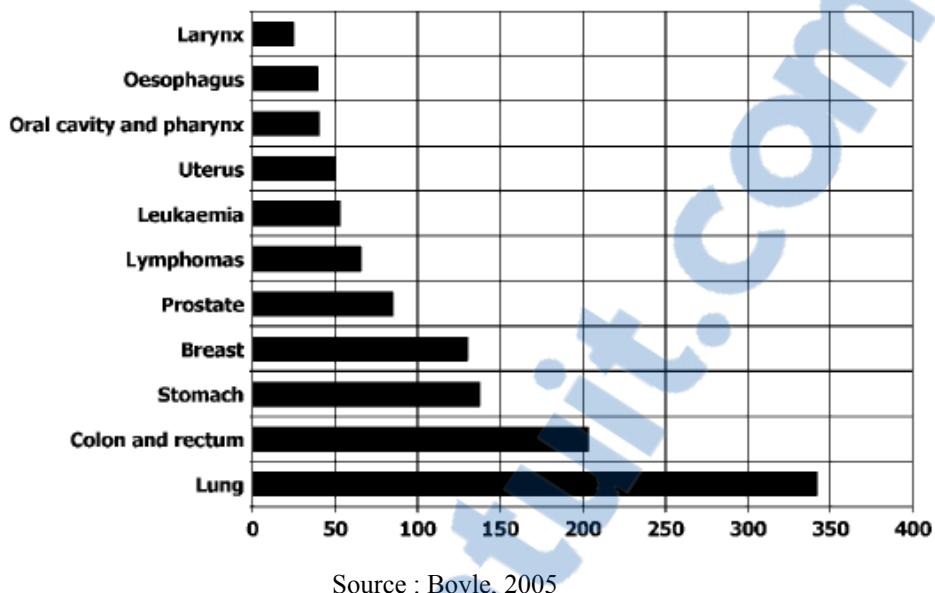
1-2. Le cancer colorectal.

1-2-1. Incidence et mortalité en France, en Europe et dans le monde.

En terme d'incidence, le cancer colorectal est le deuxième ou le troisième cancer le plus fréquent (Deuxième en Europe, troisième en France, dans le monde et aux USA).

En terme de mortalité, le cancer colorectal est le deuxième plus meurtrier derrière le cancer des poumons (cf. fig.2).

Figure 2. : Classement de la mortalité par type de cancer en Europe en 2004 (en milliers).



En France, en 2000, 36 257 nouveaux cas ont été répertoriées, 15 973 personnes en sont mortes (cf. tabl.2). L'âge médian lors du diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme, ce cancer étant rare avant 50 ans.

Tableau 2 : Principaux indicateurs du cancer du côlon en France en 2000.

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	68,2	59,2	39,1	19 431
	Femme	55,7	37,0	24,6	16 826
Mortalité	Homme	29,8	25,1	15,8	8 505
	Femme	24,7	14,1	8,9	7 468

Source : Remontet, 2003

1-2-2. Influence du sexe.

53 % des personnes touchées en France par le cancer colorectal sont des hommes (pour l'incidence comme pour la mortalité). En raisonnant sur les taux standardisés, le sex ratio est de 1,6 dans le monde.

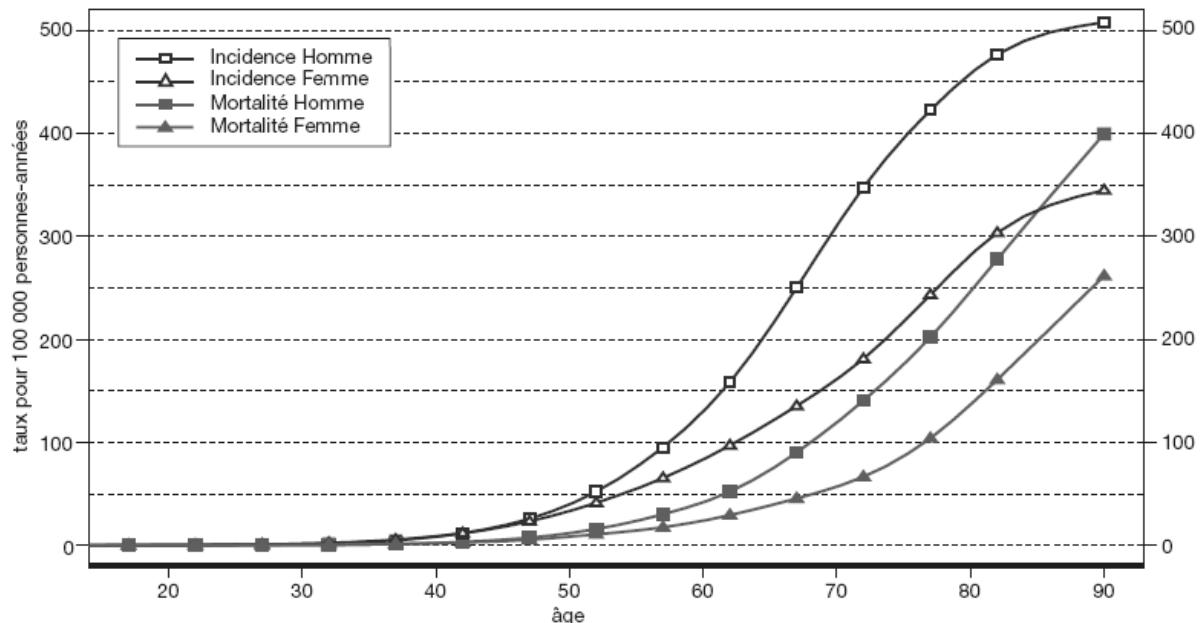
Pour la génération née en 1928, le taux cumulé est estimé à 4,6 % pour les hommes et à 2,8 % pour les femmes. En d'autres termes, pour cette génération, un homme sur 22 et une femme sur 36 développeraient un cancer colorectal avant 75 ans s'il n'y avait pas d'autres causes de décès.

L'incidence est voisine dans les deux sexes jusqu'à 55 ans, puis les taux d'incidence augmentent régulièrement, plus rapidement chez les hommes que chez les femmes.

Autrement dit, après 50 ans, l'âge de la ménopause, l'augmentation du risque avec l'âge devient plus faible chez les femmes que chez les hommes.

L'évolution de la mortalité est semblable à celle de l'incidence (cf. fig.3).

Figure 3 : Incidence et mortalité par âge du cancer colorectal en France en 2000.



Source : Remontet, 2003

1-2-3. Influence de la cohorte.

Le risque de développer un cancer colorectal selon la cohorte de naissance augmente dans les deux sexes. Cette augmentation est toutefois modeste : augmentation de 18 % pour les hommes et de 15 % pour les femmes entre la cohorte de 1913 et celle de 1953.

L'évolution de la mortalité en fonction de la cohorte de naissance fait apparaître une diminution des taux de cancer colorectal dans les deux sexes, de façon plus marquée chez la femme. Cette diminution concerne principalement les cohortes des hommes nés après 1930 (Remontet, 2003).

1-2-4. Variations géographiques.

En France, le cancer colorectal n'est pas marqué par de fortes disparités d'incidence entre les différents départements.

La comparaison de l'incidence en Europe ne met pas en évidence de profondes variations entre les différents pays (estimations 1995). La France se situe parmi les pays aux taux les

plus élevés avec le Danemark, l'Irlande, l'Italie et les Pays-Bas pour les deux sexes. Dans ces pays, l'incidence du cancer colorectal est supérieure au taux moyen de l'Union européenne. Ce cancer est plus rare en Espagne.

Lorsque l'on compare ces résultats à ceux issus d'autres régions du monde, on constate que la France est une région à risque élevé de cancer colorectal. Les taux français sont voisins de ceux des autres pays de l'Europe Occidentale, un peu plus faibles que ceux de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande, de la Côte Ouest des Etats-Unis, et surtout inférieurs à ceux de la Côte Est des Etats-Unis. Les pays d'Europe de l'Est et d'Europe du Nord sont des régions à risque intermédiaire, et ce cancer est rare en Amérique du Sud, en Asie et surtout en Afrique. Le cancer du côlon était en augmentation dans les pays à taux d'incidence élevé jusqu'au milieu des années 80, puis il s'est stabilisé. Son incidence a diminué aux Etats-Unis après 1985. Les données d'incidence les plus récentes, couvrant la période 1988-1992, font état d'une augmentation de l'incidence du cancer colique en Europe et en Chine, ainsi qu'au Japon qui est maintenant un pays à risque élevé. Son incidence a moins varié aux États-Unis, au Canada ou en Amérique du Sud, et a diminué en Afrique (Remontet, 2003).

Le cancer est donc un problème majeur de santé publique dans les pays développés et contrairement aux maladies cardiovasculaires, il n'est pas en régression.

Le cancer colorectal voit sa mortalité diminuer légèrement grâce à une meilleure détection et aux traitements médico-chirurgicaux, mais son incidence augmente. Des progrès en terme de prévention doivent par conséquent être réalisés, ce qui passe avant toute chose par une meilleure compréhension du processus de la cancérogenèse.

2. Cancérogénèse.

2-1. Cancérogénèse générale.

2-1-1. Généralités.

2-1-1-1. définitions.

La cancérogénèse est un ensemble de phénomènes ou d'évènements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique en tissu cancéreux.

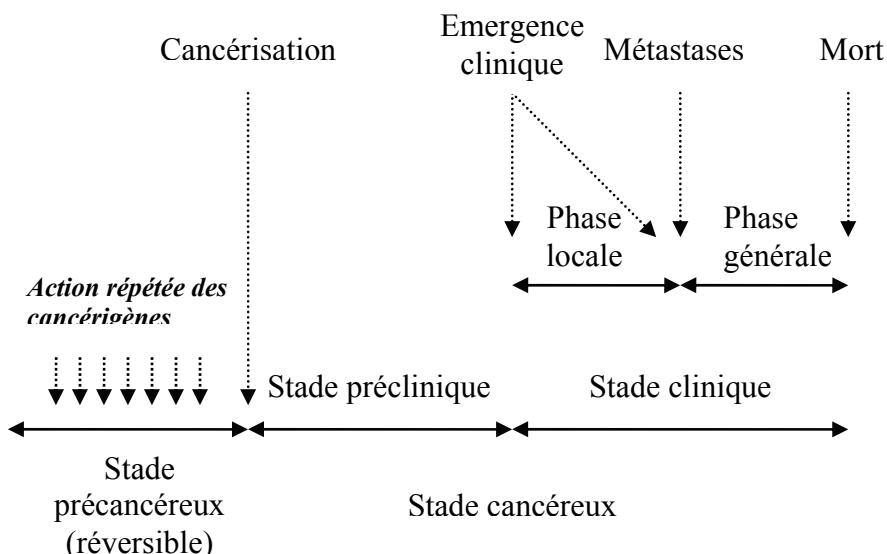
La notion de tumeur a été définie historiquement par Willis en 1942 : « Une tumeur est une masse de tissu anormal, dont la croissance est excessive et incoordonnée par rapport au tissu normal et qui persiste avec le même excès après l'arrêt des stimuli qui ont conduit à la modification ».

Le mot cancer est employé pour faire référence à la notion de tumeur maligne qui s'oppose à la notion de bénignité d'une tumeur de part sa capacité à émettre des métastases.

Une tumeur bénigne n'en est pas pour autant toujours dépourvue d'effets mais elle ne s'étend que localement.

2-1-1-2. Le processus cancéreux (cf. fig.4)

Figure 4 : Schéma général de l'évolution d'un cancer.



Source : Raymond Letron, 2004.

Chez l'homme, le stade précancéreux a une durée de l'ordre de 15-20 ans et de 10 ans pour le stade préclinique (ou « vie clandestine du cancer » selon Denoix).

L'émergence clinique (ou « vie publique du cancer ») est le point à partir duquel la tumeur est diagnostiquée. Elle n'est qu'un évènement très tardif dans l'évolution du cancer.

- Les lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses sont des lésions potentiellement réversibles, qui précèdent et favorisent la cancérisation mais dans de nombreux cas ne donnent pas lieu au développement d'un cancer. Elles incluent des tumeurs bénignes.

Ainsi les polypes de la polyposé adénomateuse familiale du côlon, encore désignée par les anglo-saxons de Familial Adenomatous Polyposis (FAP) sont des lésions précancéreuses à caractère familial du cancer du côlon (cf. paragraphe 2-2-1-1 du chapitre 1).

- La croissance du tissu cancéreux

La croissance tumorale est le résultat de la balance entre la prolifération et les pertes tumorales. Les pertes sont souvent importantes et de l'ordre de 70 à 95 %. Elles résultent de cellules perdues par migration à distance, différenciation, destruction locale (en cas d'ischémie, d'anoxie ou de rejet immunitaire par exemple).

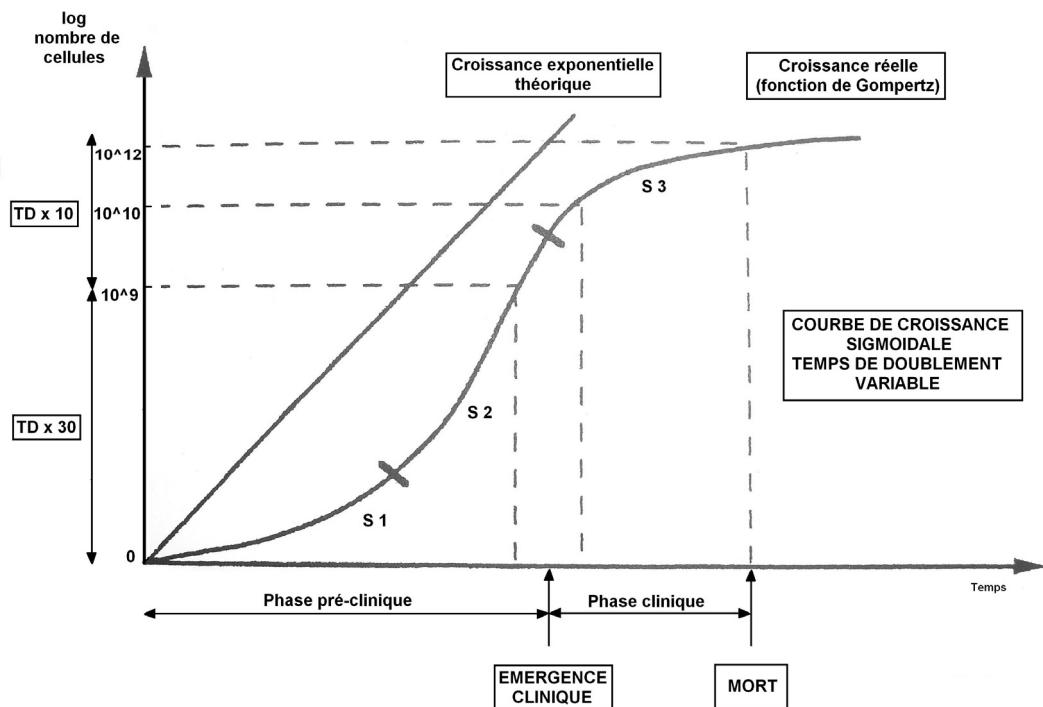
La croissance d'une tumeur est de vitesse variable. Elle s'apprécie par le temps de doublement qui est le temps nécessaire à une tumeur pour doubler de volume. Ce temps de doublement est variable au cours du temps. Il est en moyenne de 90 semaines pour le cancer du côlon, de 14 semaines pour ses métastases pulmonaires et de 3 mois pour ses métastases hépatiques [25 - 250 jours].

La croissance tumorale est représentée graphiquement à l'aide d'une courbe Gompertzienne (cf. fig.5).

L'émergence clinique du cancer est l'apparition du cancer (dans le cas d'une tumeur externe) ou de signes cliniques associés (pour une tumeur interne) permettant un diagnostic. Ce diagnostic est donc plus ou moins précoce en fonction de l'accessibilité de la tumeur et des signes cliniques associés (signes locaux, généraux ou paranéoplasiques).

Le dépistage systématique permet ainsi de diagnostiquer précocement des cancers au stade préclinique.

Figure 5 : Représentation graphique de la croissance tumorale.



Source : Polycopiés de l'ENVN, UV 202, cancérologie générale et spéciale, tome II, 2002-2003, p49

- La phase locale du cancer

La phase locale du cancer correspond à la croissance locale de la tumeur. Cette croissance est dans un premier temps expansive, compressive sur les tissus avoisinants mais sans effraction de la membrane basale. On parle de cancer *in situ*. Puis la croissance devient infiltrante, avec destruction des tissus environnants et développement du stroma tumoral et de sa vascularisation, indispensable à la nutrition de ses cellules. Le cancer est alors dit infiltrant.

- La dissémination métastatique ou phase générale

La phase générale consiste en la dissémination de métastases, c'est-à-dire de colonies de cellules tumorales provenant d'une tumeur maligne préexistante et développée à distance, sans continuité anatomique avec la tumeur d'origine. Cette phase aboutit, en l'absence de traitement, à la mort du sujet. (Raymond Letron, 2004).

2-1-2. Théorie de la carcinogénèse.

Le modèle actuellement retenu est que les tumeurs sont monoclonales. C'est-à-dire qu'elles résultent de l'expansion clonale d'une cellule souche unique ayant subi une altération génétique.

Cette altération génétique peut-être héréditaire (exemple de la FAP) ou acquise par action de facteurs environnementaux carcinogènes.

2-1-2-1. Les carcinogènes.

Un carcinogène est une substance ou un agent capable de produire seul ou en association, chez les individus exposés, une incidence de cancer plus élevée que dans la population contrôle non exposée.

Les carcinogènes sont divisés classiquement en trois catégories :

- les agents physiques : les radiations (UV, radiations ionisantes) et les traumatismes ;
- les agents chimiques : les hydrocarbures polycycliques, les substances azotées (nitrosamines...), les substances minérales (amiante, nickel...), les substances à action hormonale (diéthylstilboestrol...) etc... ;
- les oncogènes vitaux : le virus peut soit contenir dans son ADN un oncogène viral transformant (on parle alors de *acute transforming viruses*), soit l'ADN proviral peut être inséré à proximité d'un oncogène cellulaire, ce dernier étant alors surexprimé sous l'influence d'un promoteur viral fort (on parle alors de *slow transforming viruses*).

2-1-2-2. Les gènes cibles des altérations génétiques.

Les altérations génétiques à la base du processus cancéreux touchent des gènes hautement conservés remplissant des fonctions fondamentales de notre physiologie. Ces gènes appartiennent à quatre grandes catégories :

- Les oncogènes : l'oncogène résulte de la mutation d'un proto-oncogène ; il s'agit de tout gène impliqué dans la stimulation et le contrôle normal de la division cellulaire et donc de la prolifération cellulaire. Une altération qualitative ou quantitative est ainsi susceptible de provoquer une croissance anarchique de la cellule touchée.

Les anomalies des oncogènes semblent être des évènements primaires de la carcinogénèse ; les tumeurs ont souvent plusieurs aberrations d'oncogènes et c'est la somme de ces aberrations qui a pour conséquence la transformation cancéreuse des cellules.

Une tumeur peut développer des anomalies d'oncogènes supplémentaires avec le temps ayant pour conséquence une croissance plus agressive.

Parmi les proto-oncogènes les plus souvent touchés, se trouvent les gènes ras, c-myc et bcl-2 par exemple.

- Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs : ils ont un rôle opposé aux oncogènes, ils protègent la cellule contre une croissance anarchique.

Le gène P53, appelé « le gardien du génome », est localisé sur le chromosome 17 et code pour la protéine P53 qui induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 pour faciliter les réparations de l'ADN pendant la réPLICATION. Il est perdu (suite à une mutation) dans de si nombreuses tumeurs qu'il est considéré comme l'anomalie génétique des tumeurs la plus fréquente.

Le gène APC est un autre gène suppresseur de tumeur responsable du développement de la polyposis adénomateuse familiale (cf. paragraphe 2-2-1-1 du chapitre 1).

- Les gènes inhibant l'apoptose : leur surexpression protège les cellules tumorales de l'apoptose. La protéine P53 a aussi pour rôle d'induire l'apoptose.
- Les gènes de réparation de l'ADN : lorsque les gènes qui normalement détectent et réparent les lésions de l'ADN sont altérés ou perdus, l'instabilité génomique qui en résulte favorise les mutations d'autres gènes (en particulier des trois précédents).

(Raymond Letron, 2004)

2-1-2-3. Modèle général de la carcinogénèse.

La carcinogénèse se compose de trois stades définis :

- L'initiation

L'initiation est la première étape qui survient après l'administration du carcinogène. Elle comprend une altération du matériel génétique de la cellule, stable et transmissible aux cellules filles, conférant ainsi un caractère irréversible à ce premier stade du processus cancérogène. Un certain taux de lésions de l'ADN a lieu spontanément à la suite de mécanismes endogènes, mais celles-ci peuvent également être produites à la suite d'exposition à des agents carcinogènes.

Dans un premier temps, les agents carcinogènes sont métabolisés par un système enzymatique dépendant du cytochrome P450 (enzymes de phase I) visant à accroître leur hydrosolubilité en vue d'en faciliter l'élimination. Les métabolites intermédiaires sont ensuite pris en charge par un deuxième ensemble d'enzymes (enzymes de phase II) qui se charge de les éliminer *via* les voies urinaires ou biliaires après conjugaison à des composés hydrophiles. Or, ce système de

métabolisation complexe conduisant normalement à une détoxication des xénobiotiques, peut donner naissance à des métabolites électrophiles mutagènes qui vont passer la membrane nucléaire et réagir avec la molécule d'ADN. Certains de ces composés électrophiles (molécules dérivées par exemple du benzo(a)pyrène, de l'aflatoxine ou d'amines aromatiques hétérocycliques) peuvent ainsi se lier de manière covalente à une base de l'ADN et former ce qu'on appelle un adduit d'ADN. D'autres agents (le bromure d'éthidium par exemple) sont capables de s'intercaler entre deux bases d'un même brin ou entre les deux brins d'ADN. On peut également observer des pontages entre l'ADN et des protéines (par le rayonnement UV par exemple), ou des pontages inter-brins. Des cassures simple ou double brin de l'ADN peuvent aussi survenir (provoquées par les rayons X par exemple).

Lorsque l'ADN est endommagé, les mécanismes cellulaires de réparation entrent en jeu. La grande majorité des lésions de l'ADN est ainsi éliminée par ce système. Mais dans certains cas ce système est défaillant (en cas d'altération des gènes de réparation de l'ADN par exemple), ce qui permet la survie de la cellule et induit des mutations responsables de l'apparition de cellules initiées (Hadengue, 2002).

- La promotion

L'étape de promotion n'implique pas d'altération dans la structure du génome mais plutôt dans son expression. C'est une phase assez longue, au cours de laquelle des événements vont favoriser la prolifération de la cellule initiée, qui va alors être à l'origine d'un clone puis d'une tumeur bénigne.

De nombreux mécanismes « épigénétiques » contrôlant la multiplication cellulaire, l'apoptose et les communications intercellulaires sont impliquées et peuvent être modulées par des facteurs endogènes (par des hormones ou des facteurs de croissance par exemple) et exogènes (nutriments, médicaments, xénobiotiques...).

Il s'agit de la seule phase réversible. Ainsi les polypes colorectaux, lésions précancéreuses du cancer du côlon peuvent régresser spontanément ou suite à l'administration de Sulindac par exemple.

Ce stade est donc très important dans la prévention du cancer (Pitot, 2000).

- La progression

Ce stade consiste dans le passage de l'état de tumeur bénigne à l'état de tumeur maligne (donc cancéreuse). Il est irréversible et implique des altérations structurales du

génome qui sont dans certaines circonstances favorisées par une anomalie de réparation de l'ADN.

La progression voit donc l'acquisition du phénotype malin qui peut se résumer en l'acquisition de six modifications fondamentales de la physiologie cellulaire :

- acquisition d'une autosuffisance vis-à-vis des signaux de croissance ;
- perte de la sensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance ;
- échappement à l'apoptose ;
- potentiel de réPLICATION illimité ;
- angiogenèse tumorale ;
- capacité d'infiltration et de métastases.

Ces caractéristiques sont le résultat de l'accumulation de lésions génétiques acquises au cours de la progression (Raymond Letron, 2004).

2-2. Cancérogenèse appliquée au modèle du cancer colorectal.

2-2-1. Les modèles familiaux et le modèle de Vogelstein.

Les deux premières voies de la cancérogenèse ont été décrites en 1990 par Vogelstein qui s'est basé sur les deux maladies héréditaires du cancer du côlon. (Fearon et Vogelstein, 1990).

2-2-1-1. La polyposé adénomateuse familiale ou FAP ou Syndrome de Gardner.

La FAP est une maladie héréditaire autosomale dominante qui touche un individu sur 7000. Les patients touchés développent des centaines voire des milliers de polypes adénomateux dans le côlon entre 20 et 40 ans. Ces tumeurs sont bénignes mais leur nombre garantit que certaines deviendront invasives.

Elle a pour origine une mutation germinale du gène Apc localisé sur le chromosome 5q. Cette mutation est considérée comme l'initiation du phénomène cancérogène : les patients avec cette mutation germinale sont prédisposés au cancer du côlon, mais ne sont pas obligatoirement affectés par la maladie. Des mutations supplémentaires sont nécessaires pour que la maladie se déclare.

L'étude du rôle de la protéine Apc codée par le gène du même nom est à l'origine du premier modèle de la cancérogenèse du cancer du côlon proposé.

Le gène Apc est un gène suppresseur de tumeur, il code pour la protéine Apc qui se lie normalement aux β -caténines pour former un complexe en association avec l'axin et GSK-3 β . Le complexe formé, l'axin promouvoit la phosphorylation des β -caténines, suite à laquelle les β -caténines sont dégradées dans les protéosomes.

Lorsque le gène Apc est muté, le complexe β -caténine/axin/GSK-3 β ne se forme pas, les β -caténines ne sont pas dégradées et s'accumulent alors dans le cytoplasme des cellules souches colorectales touchées.

Les β -caténines s'associent alors avec le facteur de transcription Tcf 4 et migrent dans le noyau où elles favorisent la transcription d'oncogènes tels que c-myc, la cycline D1 ou c-jun. La cancérogenèse est enclenchée. (Kinzler, 1996 et Corpet, 2005).

2-2-1-2. Le syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose.

Cette maladie héréditaire est désignée par les anglo-saxons par les initiales HNPCC, abréviation de Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

Elle n'est pas la conséquence d'une mutation du gène Apc mais d'une altération constitutionnelle d'un gène réparateur de l'ADN (ou MMR pour pour MisMatch Repair). Plusieurs gènes MMR différents peuvent être impliqués : Mlh1, Msh2, Msh6, Pms1, Pms2. Les cellules touchées par ses mutations présentent alors un phénomène particulier désigné par le terme MSI (pour Microsatellites Instability). Ainsi le taux de mutation dans ces cellules est cent fois à mille fois plus important que dans les cellules normales du fait du dysfonctionnement dans la réparation de l'ADN. (Kinzler, 1996 et Corpet, 2005).

2-2-1-3. Le modèle de Vogelstein (cf.fig.6).

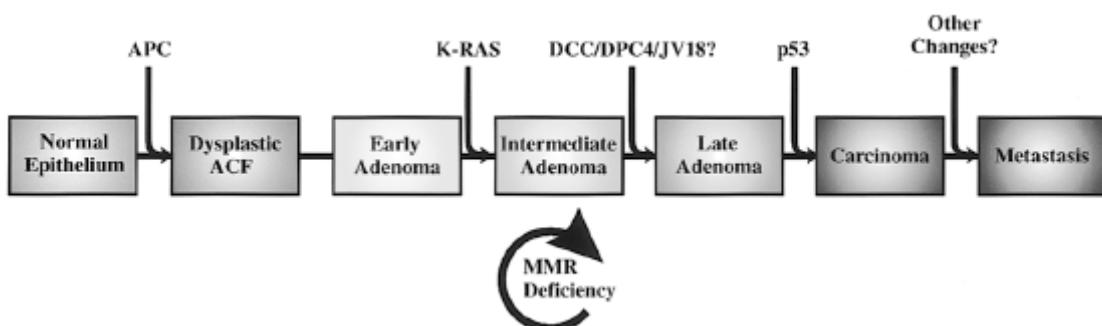
A partir de l'étude de ces modèles héréditaires, il a été suggéré que au moins sept modifications génétiques étaient requises pour qu'une cellule soit à l'origine d'un adénome puis d'un carcinome dans les cas de cancer du côlon sporadique.

La mutation du gène Apc a été proposée comme l'altération génétique initiale enclenchant le processus de la cancérogenèse.

Ensuite interviendraient d'autres mutations génétiques. En particulier :

- la mutation de l'oncogène K-ras qui interviendrait précocement. La protéine K-ras mutée perd sa fonction GTPase, ce qui conduit à l'activation de facteurs favorisant la croissance cellulaire.
- La mutation du gène P53 (gène suppresseur de tumeur), jouerait un rôle primordial dans l'acquisition du phénotype malin.
- La mutation de gènes MMR interviendrait parallèlement et favoriserait la mutation des gènes précédents. (Kinzler et Vogelstein, 1996).

Figure 6 : Le modèle de Vogelstein.



Source : Kinzler & Vogelstein, 1996.

2-2-2. Remise en cause du modèle de Vogelstein.

Plusieurs études ont par la suite montré que le modèle de Vogelstein ne pouvait expliquer qu'un petit nombre de cancers colorectaux.

Ainsi l'analyse d'une cohorte de 106 patients de Dundee atteints de cancer colorectal a révélé que les mutations des gènes Apc, K-ras et P 53, ne se retrouvaient ensemble que dans seulement 7 % des tumeurs.

Par ailleurs la mutation du gène Apc n'était présente que dans environ 60 % des tumeurs colorectales montrant que cette mutation ne pouvait être la seule initiatrice de la cancérogenèse (Smith, 2002).

Parallèlement, une autre équipe montrait qu'une mutation du gène K-ras pouvait être initiatrice en absence de toute mutation du gène Apc (Janssen, 2002).

2-2-3. Données actuelles.

Les polypes colorectaux sont en général classés en trois types hystogénétiques et peuvent évoluer en cancer colorectal en suivant des voies de la cancérogenèse différentes.

Les polypes hyperplasiques sont les plus nombreux et sont considérés comme sans risque cliniquement. L'initiation de la cancérogenèse est généralement due à une mutation du gène K-ras, mais ils n'évoluent ensuite que très rarement en une masse cancéreuse.

Les adénomes sont des lésions précancéreuses, même si la majorité n'évoluera pas en lésion néoplasique. La cancérogenèse de cette entité suit schématiquement la voie des instabilités chromosomiques (*vide infra*).

Les adénomes festonnés sont histologiquement des adénomes présentant des caractères morphologiques de polypes hyperplasiques avec certains traits cytologiques des adénomes conventionnels. Ces adénomes festonnés sont peu nombreux et peuvent évoluer en lésion cancéreuse. L'étape initiatrice est alors classiquement due à une mutation du gène BRAF, la progression à une non expression du gène hMLH-1 (gène réparateur de l'ADN) par hyperméthylation. Les hyperméthylation et les instabilités des microsatellites (MSI) sont très fréquentes.

La réalité est beaucoup plus complexe et des tumeurs semblent se développer en combinant des mécanismes de la cancérogenèse des adénomes conventionnels et festonnés (Jass, 2006).

Ces principaux mécanismes de la cancérogenèse sont développés ci-dessous.

2-2-3-1. Les instabilités chromosomiques (CIN pathway = Chromosomal Instability).

Cette voie se base en grande partie sur le modèle héréditaire FAP et sur les conclusions de Vogelstein. Elle implique les mutations de plusieurs gènes, mutations qui sont rarement associées dans une même tumeur.

- Apc / β-caténines

La mutation du gène Apc est identifiée dans 34 à 72 % des cancers colorectaux sporadiques et 50 % des tumeurs sporadiques ayant un gène Apc intact montrent des mutations du gène codant pour les β-caténines.

Ainsi la voie Apc/β-caténines est considérée comme jouant un rôle majeur dans la cancérogenèse colorectale mais n'est pas nécessairement l'étape initiatrice.

- P53

La mutation du gène P53 est identifiée dans 40 à 50 % des cancers colorectaux sporadiques. Il a été montré que les patients présentant cette mutation ont des récidives plus fréquentes et une durée de survie plus courte. La mutation de ce gène reste considérée comme un événement majeur de la progression.

- K-ras

La mutation du gène K-ras survient dans 40 à 65 % des cancers colorectaux. Elle survient dans les stades précoce de la cancérogenèse, voire en initiation.

- DCC / SMAD

Ces deux gènes suppresseurs de tumeurs se trouvent sur le chromosome 18q21 et leur mutation est particulièrement identifiée chez les patients présentant des cancers colorectaux avancés avec des métastases hépatiques. La mutation de ces gènes serait ainsi impliquée dans la phase de progression. (Takayama, 2006).

2-2-3-2. Les instabilités des microsatellites (MSI).

Cette voie identifiée dans la maladie héréditaire HNPCC, est aussi présente dans les cancers colorectaux sporadiques avec une fréquence très variable.

Ces instabilités peuvent être présentes sous deux intensités différentes : une instabilité touchant de nombreux microsatellites est désignée par le terme MSI-H (High Frequency Micro-Satellite Instability) et MSI-L (Low Frequency Micro-Satellite Instability) désigne une instabilité touchant un nombre plus réduit de microsatellites.

Ces microsatellites sont généralement situés dans des parties non codantes de l'ADN, mais des mutations liées à leur instabilité peut également avoir pour cible des gènes impliqués dans

des stades tardifs de la Cancérogenèse tels que TGF β RII (transforming growth factor- β receptor II) ou IGFIIIR (Insulin like growth factor II receptor).

Une MSI-H est présente dans 10 à 20 % des cancers colorectaux et une MSI-L dans 5 à 50 % des cancers.

Il est à noter qu'une tumeur MSI-H présente aussi très fréquemment une hyperméthylation du promoteur hMLH-1 (80 % des cas) et est souvent associée à une mutation du gène Apc ou de P53. De même une tumeur MSI-L présente également fréquemment des mutations des gènes K-ras et P53. Ceci illustre qu'une tumeur peut se développer et progresser en associant différentes voies. (Takayama, 2006).

2-2-3-3. TGF β / SMAD.

Ce complexe joue un rôle dans l'arrêt de la croissance cellulaire. Une altération de la formation de ce complexe peut-être due à des mutations soit des gènes codant pour les molécules SMAD2 et SMAD4, soit des gènes codant pour le récepteur de la molécule SMAD, à savoir TGF β .

Ces mutations interviendraient dans l'étape de progression et seraient fréquemment associées à la voie CIN. (Takayama, 2006).

2-2-3-4. Mécanismes épigénétiques de la Cancérogenèse colorectale.

L'un de ces mécanismes épigénétiques semble jouer un rôle particulièrement important dans la Cancérogenèse colorectale. Il s'agit de l'hyperméthylation de régions riches en promoteurs situées à l'extrémité 5' du gène, cela conduisant à la non expression du gène. Ainsi de nombreux gènes subissent cette hyperméthylation et ne sont donc pas exprimés en particulier hMLH1, MGMT (O-6-methylguanine DNA methyltransferase), Apc et Cox-2. (Takayama, 2006).

2-2-3-5. Gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique (cf. tabl.3)

De nombreux gènes sont impliqués ; ils sont regroupés dans le tableau ci-dessous, classés en fonction de leur rôle.

Tableau 3 : Gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique.

Genes	Characters of gene products
Genes for proteolysis	
<i>MMP-7</i> (matrylisin)	Digestion of fibronectin, laminin, collagen IV, and protoglycans
<i>MMP-2, -9</i> (gelatinases)	Digestion of gelatins and collagen IV
<i>MMP-1, -8, -13</i> (collagenases)	Digestion of collagens I, II, III, IV, VI, IX, X, and XI
<i>MMP-3</i> (stromelysin-1)	Digestion of fibronectin and laminin
<i>TIMP-1</i>	Tissue inhibitors of MMP
<i>uPAR</i>	Activation of plasmin-plasminogen system
Genes for adhesion	
Integrins	Binding to laminin, collagen, fibronectin, and vitronectin
Cadherins	Cell-cell adhesion
<i>CD44</i>	Binding to hyaluronan
<i>CEA</i>	Binding to a receptor on Kupffer cells
Genes for angiogenesis	
<i>VEGF</i>	Angiogenesis, MMP-9 induction
<i>PD-ECGF</i>	Angiogenesis
Genes for cell survival and others	
<i>TRAIL-R</i>	Binding to TRAIL to induce apoptosis
<i>CXCR4</i>	Binding to SDF-1 to enhance migration and invasiveness
<i>Drg-1</i>	Cell differentiation
<i>c-Met</i>	Binding to HGF to enhance motility and invasiveness

MMP, matrix metalloproteinase; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase; uPAR, urokinase plasminogen activator receptor; CEA, carcinoembryonic antigen; VEGF, vascular endothelial growth factor; PD-ECGF, platelet-derived endothelial cell growth factor; TRAIL, tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand; TRAIL-R, TRAIL receptor; SDF, stromal cell-derived factor; HGF, hepatocyte growth factor

Source : Takayama , 2006

La compréhension de la Cancérogenèse colorectale a progressé mais reste incomplète.

De nombreux facteurs peuvent en tout cas influer à différents niveaux de ce processus et ainsi empêcher ou favoriser l'apparition d'une lésion cancéreuse. Les facteurs nutritionnels et le comportement alimentaire semblent ainsi pouvoir jouer un rôle important dans la Cancérogenèse colorectale. Que ce soit en modifiant les paramètres cellulaires et moléculaires évoqués précédemment, mais également en influant sur des paramètres hormonaux tels que les facteurs de croissance (eux même lié au processus de la Cancérogenèse) ou en modulant la biodisponibilité des substances cancérigènes par le biais d'interaction avec les paramètres de la digestion (Hadengue, 2002).

3. Prévention : Nutrition et Cancer.

La relation entre alimentation et cancer fait l'objet d'un intérêt ancien qui remonte notamment à la tradition de la médecine grecque. Les médecins du début du XXème siècle conseillaient déjà à leurs patients d'éviter toute surcharge pondérale et de manger davantage d'aliments à base de produits végétaux afin de réduire le risque de cancer.

En revanche, la démonstration scientifique est plus récente. Dans leur étude parue en 1981, *The Causes of Cancer*, Doll et Peto ont été les premiers à analyser les connaissances épidémiologiques mondiales de l'époque sur le cancer et à estimer qu'une proportion importante des cancers pourrait être liée à l'alimentation (jusqu'à 90 % des cancers seraient liés à des facteurs diététiques selon ces auteurs). (Doll, 1981).

Plus récemment, un comité d'experts indépendants a effectué l'analyse critique et la synthèse d'un nombre considérable d'études portant sur la relation alimentation et cancer, réalisées au cours des vingt années précédentes (*Food, Nutrition and the Prevention of Cancer : a global perspective* (WCRF UK/AICR, 1997)). Une nouvelle version de ce rapport est prévue pour novembre 2007.

Concernant le cancer du côlon, les études épidémiologiques ont montré que son incidence varie selon les pays avec un rapport de 1 à 10 et qu'elle augmente chez les populations migrant d'une zone à faible incidence vers une zone à forte incidence. Ainsi, bien qu'une composante génétique du cancer du côlon soit clairement établie (cf. la polyposé adénomateuse familiale et le HNPCC), les facteurs environnementaux jouent un rôle considérable, en particulier l'alimentation (Giovannucci, 1994).

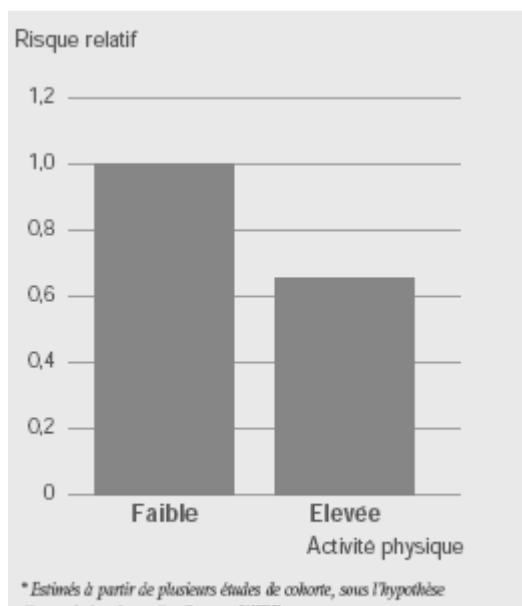
Ainsi le but de ce chapitre est de faire une revue sommaire de l'état des connaissances actuelles des liens entre l'alimentation et le cancer du côlon. Un certain nombre de certitudes peuvent être dégagées et aboutissent à des recommandations de santé publique ; tandis que dans d'autres cas il ne s'agit que d'hypothèses qui nécessitent encore d'être étayées.

3-1 Les certitudes aboutissant à des recommandations alimentaires et comportementales pour la prévention du cancer du côlon.

3-1-1. L'activité physique (cf. fig.7).

Plus d'une vingtaine d'études ont observé qu'une activité physique régulière protège contre le cancer du côlon. Le risque relatif de cancer du côlon serait diminué de 40 à 50 % chez les personnes ayant une activité physique importante tout au long de leur vie par rapport aux personnes ayant eu un mode de vie plus sédentaire. La protection conférée par l'activité physique semble plus élevée pour le côlon gauche que le côlon droit, et est de plus grande ampleur chez les hommes que chez les femmes.

Figure 7 : Risques relatifs* de cancer du côlon selon l'activité physique quotidienne.



* Estimés à partir de plusieurs études de cohorte, sous l'hypothèse d'une relation dose-effet. Source : WCRF, 1997.

L'activité physique diminuerait le risque de cancer colorectal via l'accélération du transit intestinal et la diminution du temps d'exposition à des produits cancérogènes. Un autre mécanisme concernerait la diminution de la synthèse de la prostaglandine E₂; cette hormone serait impliquée dans la prolifération des cellules tumorales coliques et le ralentissement du temps de transit intestinal.

3-1-2. La consommation de viandes et de charcuterie (cf. fig.8).

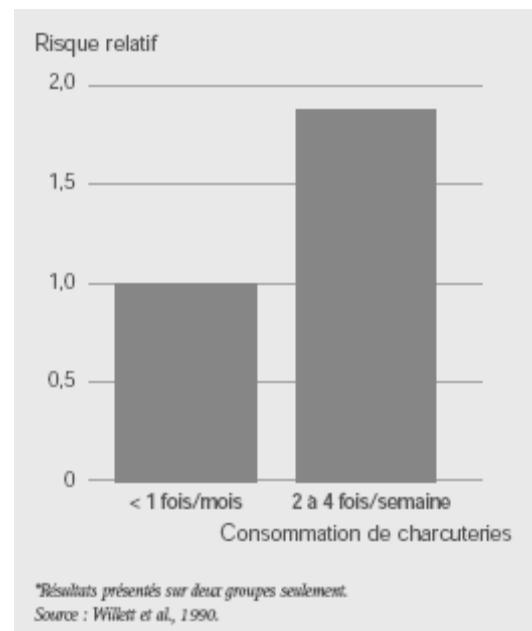
Près de 100 enquêtes cas-témoins et de cohorte ont examiné la relation entre consommation de viande et risque de cancer colorectal. La moitié des études a mis en évidence un risque relatif de cancer colorectal supérieur à 1,5 (soit un risque augmenté de 50%) chez les consommateurs importants de viande par rapport aux faibles consommateurs. Dans une trentaine d'études, ce risque relatif était compris entre 0,75 et 1,5, et statistiquement non-significatif. Enfin, moins de 10 études ont mis en évidence un effet protecteur avec un risque relatif inférieur à 0,75 statistiquement significatif.

Une méta-analyse, par le Centre international de recherche sur le cancer, a permis d'estimer un risque relatif significatif de cancer colorectal de 1,24 pour une augmentation de la consommation de 120 g par jour de « viande rouge ». Ce risque relatif était de 1,12 pour l'ensemble des viandes et de 1,36 pour les charcuteries. (Norat, 2002).

Plusieurs composés et mécanismes seraient impliqués dans la genèse du cancer du côlon liée à la consommation de viande :

- l'action néfaste de constituants comme les graisses animales, qui augmentent la synthèse par le foie d'acides biliaires et de cholestérol, transformés en acides biliaires secondaires (cancérogènes) sous l'action des bactéries de la flore microbienne intestinale ;
- les protéines ou le fer, facteurs de risque du cancer colorectal ;
- la production au cours du métabolisme, notamment des nitrates, d'agents cancérogènes N-nitrosés ;
- ou encore la génération lors de la cuisson à haute température (barbecue, grill, friture) de produits toxiques.

Figure 8 : Risques relatifs* de survenue de cancer du côlon selon la fréquence de consommation de charcuteries chez des femmes aux Etats-Unis.



3-1-3. La consommation de légumes.

De nombreuses études cas-témoins et prospectives ont observé qu'une consommation élevée de légumes (ou d'aliments complets riches en fibres alimentaires) en diminuait le risque d'au moins 20%.

Les crucifères (choux, choux de Bruxelles, choux-fleurs, navets, brocolis) et les carottes apparaissent comme étant particulièrement protecteurs envers le cancer du côlon, indépendamment de la quantité de fibres apportée.

3-1-4. La consommation d'alcool.

L'alcool serait aussi un facteur de risque des cancers du côlon et du rectum. Le risque de développer un cancer colorectal chez les consommateurs d'alcool buvant plus de 70 g d'alcool/jour (soit plus de 6 verres de vin/jour ou 1,5 l de bière/jour) est multiplié par 1,5 à 3 par rapport aux non buveurs.

Concernant les mécanismes, l'acétaldéhyde, un métabolite de l'alcool, pourrait exercer des effets toxiques directs ou indirects sur la muqueuse colique. L'alcoolisme est souvent associé à un déficit en nutriments, notamment les folates et la méthionine, ce qui pourrait accroître le risque de cancer colorectal.

(Réseau NACRe, 2003, et classification selon Réseau NACRe, 2002)

3-2Des hypothèses alimentaires et comportementales faisant l'objet d'études scientifiques pour la prévention du cancer colorectal.

3-2-1. Les fibres alimentaires.

La presque totalité des études cas-témoins sur le cancer colorectal ainsi qu'une méta-analyse publiée il y a une dizaine d'années suggéraient un effet protecteur des fibres.

Les études qui ont tenu compte de l'origine des fibres, ont montré un effet protecteur plus souvent associé aux fibres de légumes qu'à celles des céréales. Leur effet potentiellement protecteur n'est cependant pas retrouvé par la majorité des études de cohorte et les essais d'intervention avec des suppléments de fibres ou des régimes riches en fibres en vue de la prévention des récidives des adénomes colorectaux n'ont pas montré d'effet bénéfique. Dans ce contexte, aucune certitude n'est actuellement acquise sur les bénéfices apportés par les fibres en terme de prévention du cancer colorectal. (Réseau NACRe, 2003)

3-2-2. L'obésité.

L'obésité a été identifiée comme facteur de risque des cancers et adénomes du côlon dans plusieurs études. Mais la relation étroite de l'obésité avec la sédentarité d'une part et les apports caloriques élevés d'autre part, eux-mêmes facteurs de risques majeurs du cancer du côlon, rend difficile l'établissement d'une relation causale entre l'obésité et le cancer du côlon. ((Réseau NACRe, 2003)

3-2-3. Les graisses.

Concernant les apports en graisse, la majorité des études cas-témoins initialement menées en faisaient un facteur de risque. Mais ces résultats sont désormais contredits par la plupart des études plus récentes, cas-témoins ou de cohorte, qui montrent que les apports en graisses n'augmentent pas le risque de cancer du côlon indépendamment des apports caloriques totaux. (Réseau NACRe, 2003 et Giovannucci, 1994).

3-2-4. Les folates.

Plusieurs études cas-témoins et de cohorte ont observé qu'un niveau élevé d'apports en folates était associé à une diminution du risque de cancer colorectal mais pas toujours de manière significative.

En outre, des taux élevés d'homocystéine dans le sang, en rapport avec un déficit d'apport alimentaire en folates, ont été associés à une augmentation du risque du cancer colorectal. (Réseau NACRe, 2003).

3-2-5. Les pré- et pro-biotiques.

Dans une étude chez des volontaires sains, une supplémentation en pré-biotiques augmentait effectivement le nombre de bifidobactéries (considérées comme favorables à la santé), mais sans modifier les indicateurs de risque colorectal.

Dans d'autres études l'apport de lactobacilles modifiait l'activité de la nitroréductase et de la bêta-glucuronidase, enzymes de la flore intestinale impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques et donc potentiellement associées à la cancérogenèse colique. ((Réseau NACRe, 2003)).

3-2-6. Calcium et vitamine D.

Le calcium pourrait réduire le risque de cancer colorectal en formant des micelles stabilisées avec les acides gras ionisés et les acides biliaires, diminuant ainsi l'effet prolifératif de ces substances sur la muqueuse colorectale. Mais plusieurs études ne montrant pas de relation entre les apports calciques et la formation des adénomes colorectaux, la validité de cette hypothèse est très discutée.

L'idée d'un effet protecteur de la vitamine D sur la cancérogenèse provient de l'observation que les zones présentant les incidences les plus élevées de cancer sont aussi les zones les moins ensoleillées. De plus les personnes ayant des concentrations sériques en vitamine D élevées semblent avoir moins de risque de développer un cancer colorectal que les

personnes dont ces concentrations sont faibles. Néanmoins, il reste difficile de dissocier les effets de la vitamine D et du soleil (Giovannucci, 1994).

3-2-7. Les composés alimentaires anti-oxydants.

D'une manière générale l'observation de l'association entre une consommation suffisante de fruits et légumes et la diminution du risque de cancer a suscité de nombreuses recherches sur le rôle de la vitamine C, des caroténoïdes et de la vitamine E, anti-oxydants apportés par ces aliments. Mais les preuves d'un effet protecteur de ces substances sur le cancer du côlon n'ont pas été apportées. Seule une supplémentation en sélénium diminuerait l'incidence de cancer colorectal et ceci d'autant plus que le taux initial de sélénium dans le sang serait bas.

Autres composés alimentaires anti-oxydants, les polyphénols, omniprésents dans tous les végétaux sont l'objet de cette étude. (Réseau NACRe, 2003).
(Classification selon Réseau NACRe, 2002).

Mis à part quelques certitudes et même s'il reste fortement suspecté, le lien causal entre facteurs nutritionnels et les cancers (en particulier le cancer colorectal) n'a pas été établi de manière indiscutable.

Aujourd'hui, de nouveaux axes de recherche se dessinent. Par exemple, la prise en compte des jeunes personnes dans les études épidémiologiques : en effet la plupart des études sur « nutrition et cancer » ont été effectuées chez des adultes, alors que la vie *in utero*, l'enfance et l'adolescence sont sûrement des périodes où l'impact des facteurs nutritionnels est grand. Il est aussi possible que les effets de la nutrition sur le cancer soient moins dus à des aliments ou nutriments spécifiques qu'à des facteurs non spécifiques tels que la quantité de calories ou l'équilibre nutritionnel global des repas (IARC, 2007).

Chapitre II : Données bibliographiques sur les polyphénols

1. Généralités

Les polyphénols sont des composés comprenant une ou plusieurs fonctions phénols.

Ils sont omniprésents dans tous les végétaux et forment ainsi une partie des micro-constituants de notre alimentation habituelle. Plus de 8000 composés sont décrits, classés en quatre familles principales : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les lignanes et les stilbènes. Les flavonoïdes sont les polyphénols les plus abondants de notre alimentation, ils sont habituellement sous-divisés en 7 classes : les flavones, les flavonols, les flavanols, les isoflavones, les flavanones, les anthocyanes et les proanthocyanidines ou tannins condensés. (Réseau NACRe, 2003).

Les principales sources de polyphénols sont les fruits et légumes, les céréales, le thé, le vin et le chocolat. (cf.tabl.4)

Tableau 4 : Les principaux polyphénols et leurs sources alimentaires.

Classe	Structure chimique	Nom	Source
Acides phénoliques		Acide chlorogénique	Café, nombreux fruits et légumes
Flavonoïdes		Genistein (isoflavone)	Soja
		Hesperetine (flavanone)	Agrumes (orange)

	<p>The first structure shows a quinone-like form of Quercetin (3,5,7-trihydroxyflavone). The second structure shows Catechin (3,4-hydroxy-2H-chromen-2-ol). The third structure shows Cyanidin (3,5-dihydroxyanthocyanidin), with a positive charge on the ring oxygen.</p>	Quercetin (flavanols) Catechin (flavanols) Cyanidin (anthocyanidin)	Brocoli, thé, oignons Thé, vin rouge, chocolat Framboise, fraise
Stilbènes	<p>Resveratrol is a stilbene derivative with two hydroxyl groups on the aromatic rings.</p>	Resveratrol	Vin rouge
Lignanes	<p>Enterodiol is a lignane derivative with two hydroxyl groups on the aromatic rings.</p>	Enterodiol	Huile de lin

Source : Finley, 2005 et Scalbert, 2000.

1-1. Données épidémiologiques.

En 2005, Arts et Hollman recensent 7 études de cohorte et 4 études cas-témoins s'attachant à rechercher une association entre la prise alimentaire de flavonoïdes et l'incidence de cancers. Un effet protecteur n'a été démontré que pour le cancer du poumon (deux études en Finlande, Hirvonen 2001, Knekt 2002) et le cancer colorectal (une étude aux USA, Arts 2002). Pour ce dernier, l'étude conduite sur plus de 34 000 américaines ménopausées ne voit un bénéfice que pour le cancer rectal et pas pour le cancer colique.

Aucune des ces études ne voit de corrélation significative entre la prise de flavonoïdes et l'incidence des cancers du sein, de la prostate, du tractus urinaire ou de l'estomac.

Un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires est également mis en évidence par plusieurs études épidémiologiques réalisées aux Pays-Bas et en Finlande (Arts, 2005).

1-2. Mécanismes.

Les polyphénols ont une activité anti-oxydante élevée, qui est plus importante par exemple que celle de la vitamine E, et pourrait ainsi jouer un rôle dans la prévention du cancer. Les polyphénols présentent d'autres activités anticancéreuses comme la capacité d'inhiber les processus de nitrosation, la modulation du système de détoxication des xénobiotiques, le piégeage des formes actives des cancérogènes, et l'inhibition de la promotion tumorale et de la prolifération cellulaire. (Réseau NACRe, 2003). Ces mécanismes seront développés plus en détails dans le chapitre V.

Les effets chimioprotecteurs de la curcumine et des catéchines du thé vert font partie des plus analysés parmi les polyphénols, et aucun consensus n'a encore été établi en ce qui concerne leur effet sur la Cancérogenèse colorectale. C'est pourquoi ils sont les sujets de notre étude.

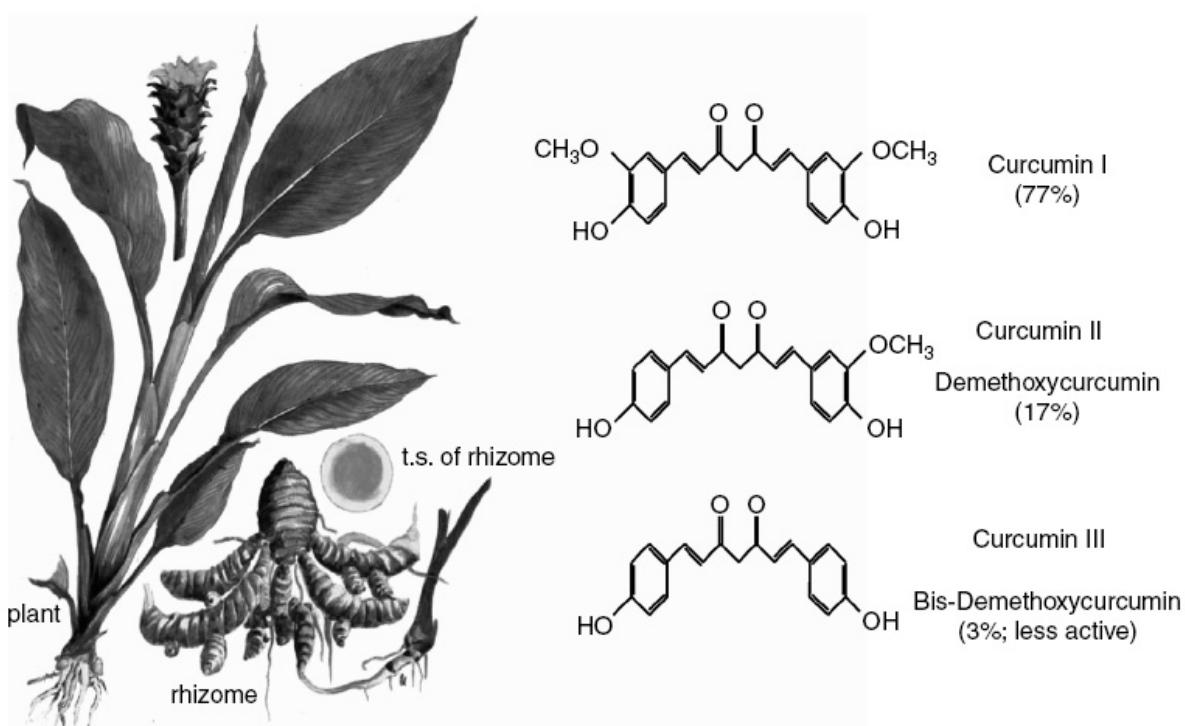
2. La curcumine.

Curcuma longa (cf. fig.9), encore appelé turmeric par les anglo-saxons, est une plante tropicale de la famille des Zingibéracées originaire du sud-est asiatique. La curcumine (curcumin en anglais) est extraite des rhizomes du curcuma et est généralement considérée comme son composé le plus actif. Elle est à l'origine, avec les autres curcuminoïdes, de la couleur jaune du curcuma et du curry dont elle entre dans la composition. Elle représente 2 à 8 % des préparations à base de curcuma.

Le curcuma est largement consommé dans les pays où il pousse en tant qu'épice ou que pigment. Les adultes des zones rurales indiennes consomment environ 3 à 6 g de poudre de curcuma par jour (Sanders, 2003), soit 60 à 240 mg de curcumine par jour.

Il est aussi utilisé dans la médecine traditionnelle indienne pour accélérer la cicatrisation des plaies, pour résoudre des désordres biliaires et hépatiques mais aussi pour la toux, les rhumatismes, les sinusites, l'anorexie et les cancers (Sanders, 2003).

Figure 9 : La plante *Curcuma longa* dont dérive la curcumine et ses structures chimiques.



Source : Aggarwal, 2004

2-1 : Propriétés physiques et chimiques

La curcumine est une molécule polyphénolique dénommée par la nomenclature chimique comme un 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione ou de manière plus concise diferuloylmethane.

A pH neutre et acide, la curcumine se comporte comme un donneur de proton et à pH basique comme un donneur d'électron à l'origine de ses propriétés anti-oxydantes.

La curcumine est insoluble dans l'eau, instable à pH basique, présente un poids moléculaire de 368,37 Da et un point de fusion de 183°C. (Sharma, 2005).

2-2 : Données épidémiologiques

L'intérêt porté à la curcumine provient de particularités concernant l'incidence des cancers en Inde.

La proportion de cancers en Inde est nettement inférieure à celle des pays occidentaux ; mis à part l'incidence des cancers de la bouche et de l'œsophage qui est parmi les plus importantes du monde. Les proportions des cancers colorectaux, du poumon et de la prostate sont très inférieures en comparaison aux pays occidentaux (cf. Tabl.5).

Tableau 5 : Comparaison des taux de cancer entre l'Inde et les Etats-Unis.

	Inde		U.S.A	
	Homme	Femme	Homme	Femme
Cancer (tous les sites excepté la peau)	99.0	104.4	361.4	283.2
Cavité orale	12.8	7.5	6.3	3.7
Oesophage	7.6	5.1	4.9	1.4
Estomac	5.7	2.8	7.3	3.6
Poumon	9.0	2.0	58.6	34.0
Côlon/Rectum	4.7	3.2	40.6	30.7
Sein		19.1		91.4
Ovaire		4.9		10.6
Col de l'utérus		30.7		7.8
Endomètre		1.7		15.5
Prostate	4.6		104.3	
Foie	2.3	2.0	4.2	1.7
Vessie	3.2	0.7	23.4	5.4
Reins	1.2	0.5	11.2	6.0
Mélanome de la peau	0.3	0.2	4.2	1.7

Taux pour 100 000 personnes

Source : Sinha, 2003.

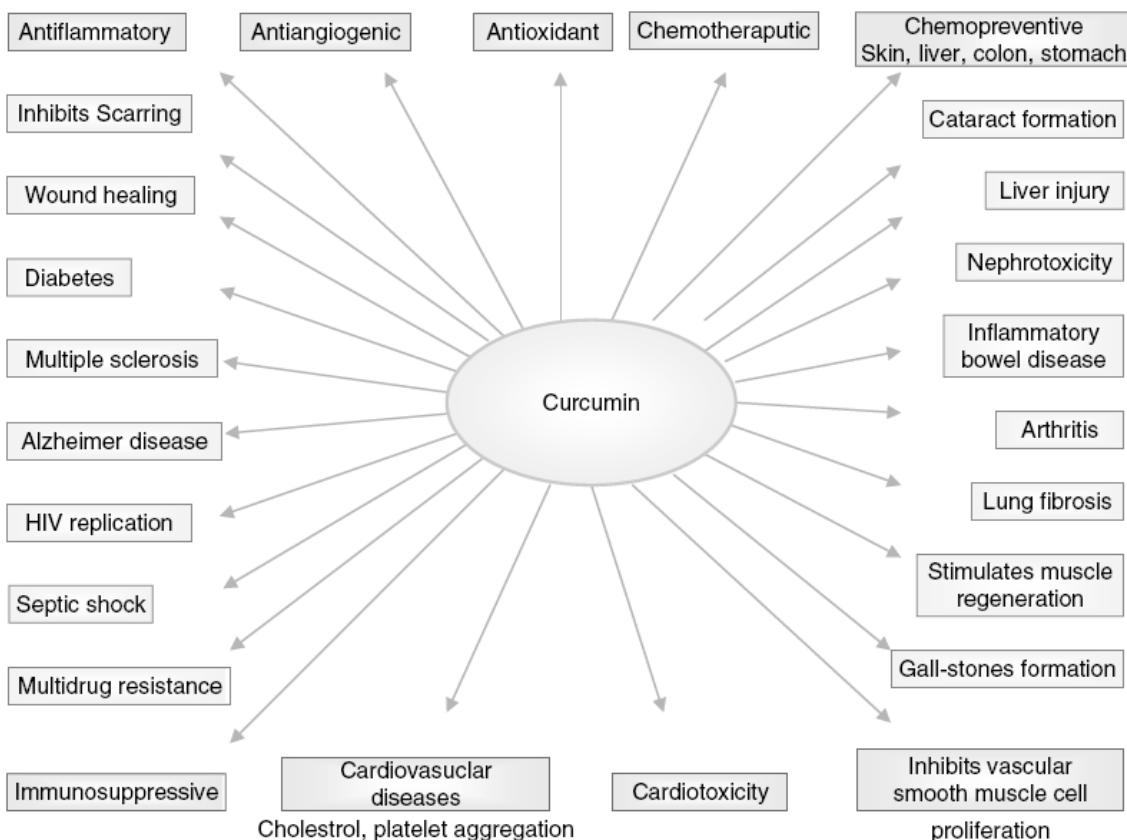
Mais la migration de la population vers les villes, l'allongement de la durée de vie et les changements de mode de vie tendent à atténuer cette particularité indienne. De même les études effectuées sur les Indiens ayant émigré vers les sociétés occidentales montrent une très forte augmentation des taux après une génération (Winter, 1999). Les changements alimentaires et de mode de vie (prise de poids et diminution de l'activité physique principalement) sont les principales hypothèses avancées pour expliquer ces modifications des taux.

L'alimentation en Inde serait donc moins carcinogène que l'alimentation des pays occidentaux. A l'étude, elle se révèle être d'une grande diversité et la plus grande attention a été portée au végétarisme, aux additifs alimentaires et aux épices. C'est ainsi que la curcumine, ingrédient habituel du très consommé curry, a été étudiée. (Sinha, 2003).

2-3. Effets potentiels de la curcumine.

La curcumine aurait un effet médicinal dans de nombreuses maladies (cf. fig.10). Ses effets anti-inflammatoires, chimioprotecteurs (objet de notre étude) et sur la maladie d'Alzheimer (Ringman, 2005) sont les plus étudiés.

Figure 10 : Effets potentiels de la curcumine sur de nombreuses affections.



Source : Aggarwal, 2004

3. Le thé vert.

Le thé est la deuxième boisson la plus populaire à l'échelle mondiale après l'eau.

Il existe majoritairement trois types de thé : le thé noir (78 % de la production mondiale), le thé vert (20 %) et le thé oolong (2 %). Le thé vert est le plus consommé en Chine, au Japon, en Inde et dans certains pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient ; tandis que le thé noir prédomine en Occident.

Ces différents types de thé dérivent tous des feuilles du théier. Le théier ou *Camellia sinensis* (cf. fig.11) est originaire du sud-est asiatique et est cultivé aujourd'hui dans plus d'une trentaine de pays. La méthode de cueillette et le traitement des feuilles diffèrent suivant le type de thé et influent sur la composition du thé en polyphénols.

Figure 11 : Le théier, ou *Camellia sinensis*.



Source : <http://segolene.ampelogos.com/histoire-des-aliments/le-the/>

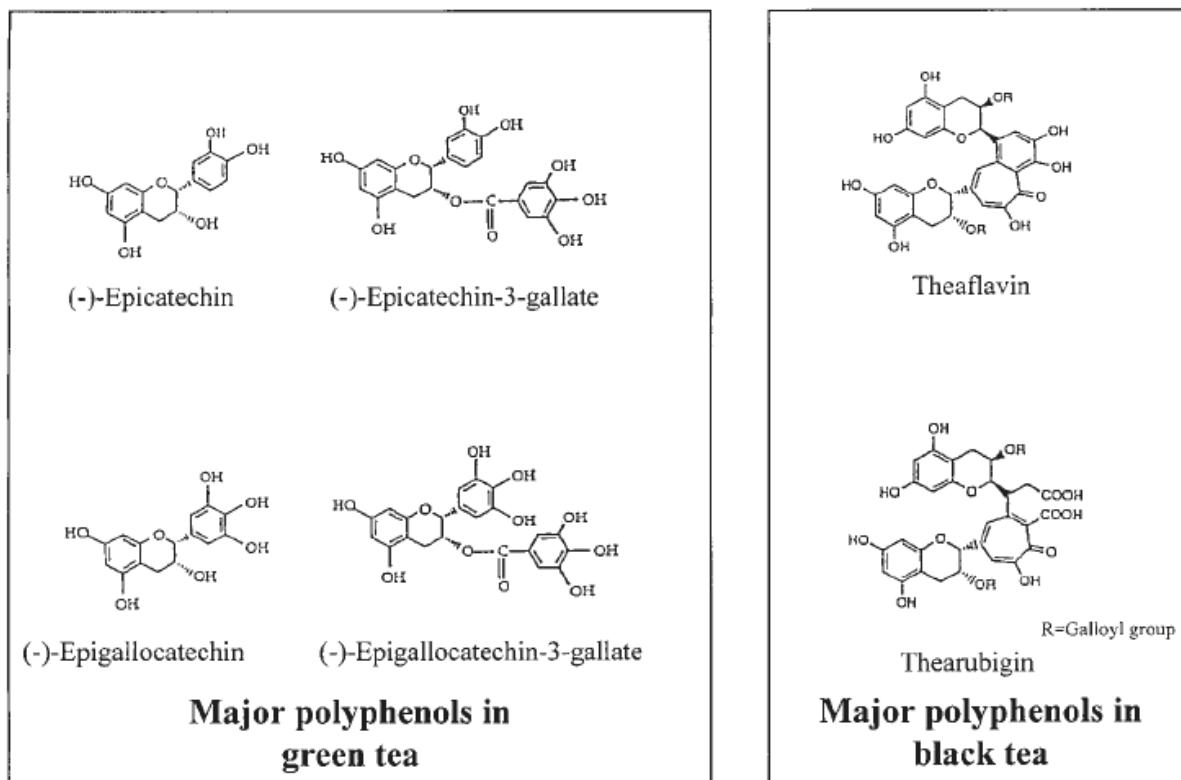
Dans le cas du thé vert, des feuilles fraîchement cueillies sont rapidement chauffées à haute température. Ceci a pour effet d'inactiver la polyphénol oxydase et ainsi d'éviter tout processus de fermentation et de dégradation des polyphénols. Les catéchines sont alors les constituants majeurs du thé vert.

Pour obtenir du thé noir, il faut laisser sécher les feuilles jusqu'à ce que leur teneur en eau initiale ait diminué d'environ 55 %. Puis les feuilles sont roulées et écrasées, ce qui a pour conséquence de mettre en contact les catéchines et la polyphénol oxydase. Durant cette étape de fermentation, les catéchines sont converties en théflavines et thérubigines.

Le thé oolong est lui préparé en faisant rapidement chauffer les feuilles après les avoir roulées et écrasées (environ 30 minutes après), ce qui stoppe l'oxydation et sèche les feuilles. Le thé oolong est donc un thé à moitié fermenté en comparaison avec le thé noir. (Mukhtar, 2000 ; Guo, 2006 et Weisburger, 1998).

Compte tenu de l'inactivation de la polyphénol oxydase, la composition du thé vert est similaire à celle de la feuille du théier. Les polyphénols représentent 44 % de l'extrait sec (en poids) de la feuille de thé et sont constitués par des flavonoïdes et des acides phénoliques. Les flavanols communément appelés catéchines sont les polyphénols quantitativement prédominants dans le thé vert (environ 27 %) : on distingue l'(-)-épicatéchine, l'(-)-épicatéchine-3-gallate, l'(-)-épigallocatéchine et l'(-)-épigallocatéchine-3-gallate (ou EGCG). Ce dernier est le polyphénol majeur du thé vert (cf. fig.12 et tabl.6).

Figure 12 : Les principaux polyphénols présents dans le thé vert et le thé noir.



Source : Mukhtar, 2000.

Tableau 6 : Composition de breuvages de thé à 1,25 % (successivement de thé noir, de thé noir décaféiné, de thé vert et de thé vert décaféiné).

Tea constituent	Tea ($\mu\text{g/ml}$)				Tea (% of solids)			
	Black	Decaf. black	Green	Decaf. green	Black	Decaf. black	Green	Decaf. green
(-)-Epigallocatechin-3-gallate	128	104	444	367	2.94	2.67	11.16	10.34
(-)-Epicatechin-3-gallate	73	69	90	90	1.68	1.77	2.26	2.54
(-)-Epigallocatechin	42	33	411	313	0.97	0.85	10.33	8.82
(-)-Epicatechin	37	28	98	72	0.85	0.72	2.46	2.03
(+)-Catechin	20	28	21	20	0.46	0.72	0.53	0.56
Total catechins	300	262	1064	862	6.92	5.96	26.71	24.28
Theaflavin	22	12	0	0	0.51	0.30	0	0
Theaflavin-3-gallate	20	12	0	0	0.46	0.30	0	0
Theaflavin-3'-gallate	13	7	0	0	0.30	0.18	0	0
Theaflavin-3,3'-digallate	9	5	0	0	0.22	0.12	0	0
Total theaflavins	64	36	0	0	1.49	0.90	0	0
Flavonols and flavonol glycosides	95	97	101	101	2.18	2.49	2.54	2.85
Undefined polyphenols	1466	1140	589	625	33.70	29.30	14.80	17.61
Total polyphenols	1925	1535	1754	1588	44.94	46.27	44.07	44.73
Caffeine	218	<4	221	<4	5.00	<0.1	5.56	<0.1
Total tea solids	4350	3890	3980	3550	100	100	100	100

Source : Wang, 1994

3-1. Vertus du thé.

Alors que dans les années 1970 et 1980, les aliments riches en caféine (le café, le chocolat et le thé) étaient considérés comme carcinogènes, la tendance s'est inversée au début des années 1990 et le potentiel chimioprotecteur du thé s'est vu étudié (Arab, 2003).

Les études épidémiologiques sur les associations entre la consommation de thé vert et le cancer du sein sont parmi les plus abouties. Il a été montré que la consommation de thé vert permettait d'améliorer le pronostic des personnes atteintes de cancer du sein, qu'elle en diminuerait l'incidence ainsi que le taux de récidive (Guo, 2006).

La consommation de thé vert serait également associée à une diminution du risque de cancer du tractus digestif : en particulier de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas et objet de notre étude, du côlon-rectum.

En plus de ces effets sur le cancer, le thé vert protègerait des maladies cardio-vasculaires en diminuant les risques d'hypertension et de cholestérolémie élevée. Le thé diminuerait les risques d'ostéoporose, protègerait des affections hépatiques, des infections bactériennes et virales. Les propriétés anti-inflammatoires du thé vert sont aussi étudiées (Mukhtar, 2000).

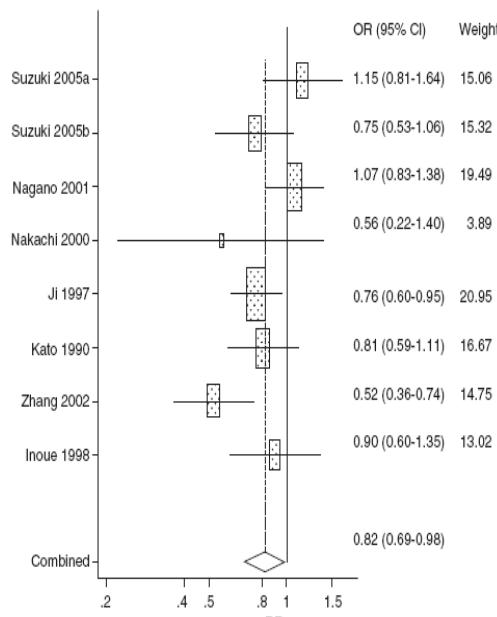
3-2. Données épidémiologiques sur le cancer colorectal.

Depuis que nous savons que l'incidence des différents cancers varie en fonction des zones géographiques, des études se sont attachées à mettre en relation ces variations avec des facteurs alimentaires.

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié s'il existait une association inverse entre la consommation de thé et l'incidence du cancer colorectal. Mais les résultats de ces études sont très variables (Arab, 2003). Une méta-analyse récente compile ces données et étudie l'influence d'une forte consommation de thé en comparaison avec une faible consommation sur l'incidence du cancer colorectal (Sun, 2006).

Concernant le thé vert, la méta-analyse s'appuie sur 8 études, effectuées au Japon (6 des 8 études) et en Chine (2 des 8 études) entre 1990 et 2005. Les résultats globaux montrent une diminution significative de 18 % de l'incidence du cancer colorectal chez les forts consommateurs de thé ($OR = 0.82$, 95 % CI = 0.69 – 0.98, cf. fig13). Cependant, la présence d'une hétérogénéité entre les études a conduit les auteurs à stratifier les données de la méta-analyse montrant que cette diminution significative n'était valable que pour les études cas témoins (4 des 8 études) et non pas pour les études de cohortes (4 de 8 études). De même elle est applicable au côlon mais pas au rectum (cf. tabl.7).

Figure 13 : Résultats globaux de la méta-analyse sur l'effet d'une forte consommation de thé vert sur le cancer colorectal.



Source : Sun, 2006

Tableau 7 : Stratification de la méta-analyse.

Category of studies	No. of studies	Summary OR (95% CI)	P for heterogeneity
Colorectal cancer			
All studies	8	0.82 (0.69-0.98)	0.03
Cohort studies	4	0.97 (0.82-1.16)	0.18
Case-control studies	4	0.74 (0.63-0.86)	0.18
Cohort versus case-control studies			0.02
China studies	2	0.65 (0.45-0.93)	0.08
Japan studies	6	0.93 (0.80-1.07)	0.31
China versus Japan studies			0.07
Published before year 2000	3	0.80 (0.67-0.94)	0.77
Published on or after year 2000	5	0.81 (0.59-1.12)	0.006
Published before versus on or after 2000			0.95
Not adjust for any dietary factor	5	0.76 (0.60-0.98)	0.03
Adjusted for dietary factors	3	0.92 (0.74-1.13)	0.24
Not versus adjusted for dietary factor			0.25
Women only	3	0.52 (0.25-1.05)	<0.001
Men only	3	0.89 (0.73-1.08)	0.97
Women versus men			0.16
Colon cancer			
All studies	6	0.86 (0.73-1.00)	0.45
Cohort studies	3	0.99 (0.79-1.24)	0.95
Case-control studies	3	0.74 (0.60-0.93)	0.49
Cohort versus case-control studies			0.07
Rectal cancer			
All studies	6	0.99 (0.71-1.37)	0.03
Cohort studies	3	0.99 (0.57-1.73)	0.04
Case-control studies	3	0.98 (0.61-1.60)	0.06
Cohort versus case-control studies			0.98
Colon versus rectal cancer			0.45

Source : Sun, 2006

La méta-analyse sur le thé noir recense 20 études dont 7 études de cohortes et 13 études cas-témoins effectuées en majorité dans des pays occidentaux ainsi qu'au Japon. Les résultats globaux ne montrent pas d'effet significatif d'une forte consommation de thé noir sur l'incidence du cancer colorectal ($OR = 0.99$, 95 % CI = 0.87 – 1.13). Cependant la stratification des données révèle une diminution significative de 18 % de l'incidence du cancer colorectal chez les femmes fortes consommatrices de thé noir ($OR = 0.82$, 95 % CI = 0,70 – 0,95), ce qui ne se retrouve pas chez les hommes (Sun, 2006).

Des données épidémiologiques suggèrent donc un effet protecteur de la curcumine et du thé vert sur la Cancérogenèse colorectale. De nombreuses études existent également sur le modèle animal, mais leurs résultats sont souvent contradictoires. Notre objectif est ainsi de compiler les résultats de ces études à l'aide de la technique de méta-analyse.

Chapitre III : Données bibliographiques sur la mét-analyse.

1. Définition.

On appelle mét-analyse un ensemble de techniques conduisant à une synthèse qualitative, quantitative, et reproductible, des données collectées dans des études différentes. Méta-analyse signifie l'analyse des analyses (mét-a signifiant "ce qui dépasse, englobe").

Dans le domaine de la recherche biomédicale, c'est l'analyse statistique d'un grand nombre de données provenant de plusieurs analyses, afin d'en intégrer les résultats. Mais on ne saurait réduire cette approche à des techniques statistiques qui ne représentent qu'un élément assez mineur de la méthode. (Cucherat, 1997)

2. Problématique de l'essai clinique.

Contrairement à d'autres sciences, comme la physique, que l'on peut qualifier d'exactes et où les lois sont strictement déterministes, les sciences biomédicales étudient des systèmes qui se caractérisent par une grande variabilité.

Cette variabilité intrinsèque aux phénomènes biologiques, tels qu'on peut les observer, est due à l'intervention du hasard. Ce hasard recouvre en fait une somme considérable d'effets, dont on s'attache parfois à en identifier certains, mais qu'on ne peut jamais réduire à une entité déterminée. Les statisticiens parlent de fluctuations d'échantillonnage, faisant ainsi référence à une population théorique inconnue dont l'ensemble des malades observés ne serait qu'un échantillon.

L'étude scientifique de telles données n'a été permise qu'après l'émergence de l'outil statistique et l'établissement du paradigme probabiliste. Du fait de cette variabilité irréductible et imprévisible, les travaux de recherche biomédicale ne peuvent bien souvent conduire à des faits scientifiques qu'au travers d'un test statistique. Ainsi toute conclusion d'un essai clinique fait courir le risque d'un certain degré d'erreur (risques α et β) qui est toutefois contrôlé. Dans cette situation, une donnée expérimentale ne peut être considérée comme réelle et devenir un fait scientifique que si elle a été confirmée dans des réPLICATIONS de l'expérience initiale. En recherche clinique, la redondance des expériences s'impose, et les

faits que l'on considérera comme définitivement acquis ne peuvent être issus que de la synthèse de plusieurs travaux. La nécessité d'une méthode de synthèse des données de la science s'impose donc. (Cucherat, 1997).

3. Principes généraux de la méta-analyse

La méta-analyse essaie de faire une synthèse des informations disponibles à un moment donné, sur un problème particulier. Cette synthèse est voulue la plus objective possible, ne reflétant que les faits, et doit être obtenue de manière reproductible, à travers une démarche scientifique.

Un élément important est la quantification : l'essai clinique randomisé est, sous certaines conditions bien précises, un instrument de mesure de la « quantité » d'effet d'une thérapeutique. La méta-analyse doit donc conduire à un résultat également quantitatif. De plus la méta-analyse doit prendre en compte le fait que les conclusions d'un essai thérapeutique se basent sur des tests statistiques et que les résultats obtenus dans plusieurs essais peuvent être différents, uniquement du fait du hasard.

Pour répondre à ces objectifs la méta-analyse va suivre les grands principes suivants :

- Exhaustivité des essais analysés : l'analyse doit porter sur toute l'information disponible obtenue par une recherche exhaustive de tous les essais du domaine, pour être le plus objectif possible.
- Sélection argumentée des essais : elle doit être réalisée en suivant une méthode, matérialisée par un protocole strict établi à priori, pour éviter l'arbitraire de choix influencés par les résultats.
- Quantification de l'effet traitement : cela nécessite l'utilisation de techniques statistiques afin de prendre en compte la nature probabiliste des résultats des essais. (Cucherat, 1997).

4. Les différents objectifs possibles de la méta-analyse

La méta-analyse est utile dans différents types de situations. Cependant l'interprétation des résultats et les décisions qui pourront être prises après une méta-analyse dépendent fortement du contexte.

Les différents objectifs qu'une méta-analyse peut poursuivre sont :

1. augmenter la puissance statistique de la recherche d'un effet en augmentant le nombre d'observations ;
2. améliorer la précision de l'estimation de la taille de l'effet ;
3. lever le doute en cas de résultats discordants ;
4. tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients ;
5. expliquer la variabilité des résultats entre essais (notamment par suite de biais dans certains essais) ;
6. réaliser des analyses en sous-groupes ;
7. mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine ;
8. constater le manque de données fiables dans un domaine et mettre en place un essai ;
9. répondre à une question non initialement posée par les essais.

Les méta-analyses sont particulièrement utiles quand les essais sont de trop petite taille pour donner des résultats fiables, quand la réalisation d'un essai de grande taille est impossible ou irréalisable, quand les essais ont été réalisés mais donnent des résultats discordants ou non concluants.

Elle est donc particulièrement intéressante dans les situations où l'incidence des événements est faible (pour les effets secondaires rares par exemple) ou pour les thérapeutiques dont l'intensité de l'effet est faible. (Cucherat, 1997).

5. Les différentes étapes de la méta-analyse.

Les principales étapes sont :

- collecte exhaustive des données actuelles de la science. Cette exhaustivité est cependant difficile à atteindre, en particulier du fait de l'existence de travaux non publiés. Un manquement à ce principe fait courir le risque de l'introduction d'un biais, appelé biais de publication.
- sélection sans biais des études correspondant à l'objectif et aux critères de sélection préétablis ;
- constitution de la base de données ;
- analyse ;
- interprétation.

On ne saurait donc réduire cette approche à des techniques statistiques qui ne représentent qu'un élément assez mineur de la méthode. La sélection des études correctes au plan méthodologique constitue l'étape clé de la démarche. (Cucherat, 1997).

6. Précisions sur les méthodes statistiques

La problématique statistique posée par la méta-analyse est double. Il s'agit tout d'abord de quantifier les effets traitement grâce à une mesure appropriée, puis de combiner en un seul indice les quantités d'effets traitement issues d'une série d'essais thérapeutiques.

6-1. L'effet traitement et le test d'association

L'effet traitement est un concept quantitatif et non pas simplement qualitatif (le traitement a ou n'a pas d'effet), qui débouche sur la notion de « quantité » d'effet. Cette «quantité» d'effet n'a pas d'unité propre mais s'exprime à l'aide de mesures d'effet qui sont différentes suivant la nature binaire ou continue du critère.

Pour un critère binaire, ces mesures d'effet, comme le risque relatif, le rapport des cotes ou la différence des risques, se déduisent des fréquences de survenue de l'événement avec et sans traitement.

La quantité d'effet avec un critère continu se déduit des valeurs de la variable utilisée comme critère, obtenues avec et sans traitement. L'effet standardisé (« *effect size* ») est la mesure la plus utilisée dans ce cadre. Il s'agit de la différence des moyennes divisée par l'écart type, qui est une grandeur de même unité. L'effet standardisé est donc une valeur sans dimension. Par conséquent, tous les effets standardisés, même issus de mesures différentes, sont comparables. Cette standardisation permet surtout de prendre en compte des disparités dans les échelles de mesures d'un essai à l'autre (en terme de variance des mesures).

Un effet standardisé est une variable gaussienne. Pour une valeur donnée de cette variable, il est possible de calculer quelle est la proportion des individus (percentile) qui ont une valeur inférieure à cette valeur de référence. C'est la proportion de la distribution inférieure à la valeur de référence qui correspond aussi à la probabilité pour qu'une variable aléatoire gaussienne prenne une valeur inférieure à la valeur de référence. Le percentile correspondant à un effet standardisé s'obtient grâce à une table de loi gaussienne.

Le test d'association recherche l'existence d'un effet traitement, c'est à dire d'une différence entre le groupe traitement étudié et le groupe traitement contrôle. Si ce test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun statistiquement significatif. S'il est non significatif, se pose le problème de la puissance de la mét-a-analyse, comme pour tout test de signification statistique.

6-2. Hypothèse d'homogénéité

Une hypothèse fondamentale est nécessaire pour donner un sens au principe de la mét-a-analyse. En effet, il n'est possible d'envisager de mét-a-analyse, c'est-à-dire de regrouper plusieurs essais pour estimer l'efficacité d'un traitement, que si l'on considère que la quantité d'effet de ce traitement est une constante, et donc que chaque essai thérapeutique mesure cette même constante. Les irrégularités obtenues, entre plusieurs essais thérapeutiques, ne doivent résulter que de fluctuations aléatoires. La modélisation de cette situation où l'hypothèse d'homogénéité est respectée fait appel au modèle fixe.

Il est possible d'obtenir un modèle plus complexe en partant du principe que le résultat d'un essai, issu d'une série d'essais, est composé d'une partie fixe, commune à l'ensemble des essais, à laquelle s'ajoute une partie propre à cet essai et donc variable. Cette partie variable reflète la variabilité biologique, les interactions et s'assimile à un bruit de fond dans la mesure de l'effet traitement. La modélisation de cette situation fait appel à un modèle aléatoire.

6-3. Test d'hétérogénéité

Le test d'hétérogénéité teste cette hypothèse d'homogénéité. Il utilise le test statistique Q de Cochran.

S'il est non significatif, les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires et le regroupement de ces essais est alors licite. Si le test d'hétérogénéité est significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres.

6-4. Hétérogénéité et analyses en sous-groupe

En cas d'hétérogénéité, il s'agit de rechercher le ou les essais qui l'induisent. Il s'agit également de rechercher une éventuelle interaction entre l'effet traitement et une covariable.

Pour ce faire, les essais sont stratifiés en différents sous groupes répondant à la covariable potentielle (dose, âge...). Une méta-analyse est réalisée dans chacun des sous groupes et les résultats obtenus sont comparés. L'hétérogénéité au sein de chaque sous-groupe est recherchée ainsi que l'hétérogénéité entre les résultats des sous-groupes. Une interaction se manifestera par des essais homogènes au sein de chaque sous-groupe, mais conduisant à une hétérogénéité entre les sous-groupes. L'effet du traitement est alors significativement différent d'un sous-groupe à l'autre et interagit donc avec la covariable.

6-5. Hétérogénéité et modèle aléatoire

Si l'hétérogénéité observée ne s'explique pas par une interaction, il est possible de recourir à un modèle aléatoire. Ce modèle prend en compte une certaine variabilité aléatoire de l'effet traitement d'un essai à l'autre. L'estimation obtenue tiendra compte de cette variabilité, l'intervalle de confiance de l'effet combiné sera plus large qu'avec le modèle fixe, et la variance du vrai effet traitement sera estimée. Les intervalles de confiance sont plus larges car, en plus des fluctuations aléatoires, ils prennent en compte la variabilité du vrai effet traitement.

(Cucherat, 1997).

La méta-analyse est particulièrement utile pour exploiter au mieux les données existantes sur le modèle animal. En effet ces études présentent un certain nombre de limites telles qu'une rigueur méthodologique souvent insuffisante, ou un nombre d'animaux utilisés trop faible, à l'origine d'un manque de puissance des tests statistiques. Si bien qu'il est souvent difficile de transposer les résultats aux humains. Dans ce contexte, la méta-analyse permet d'améliorer la précision de l'estimation de l'effet analysé et d'augmenter sensiblement la valeur et la validité des études effectuées chez les animaux. (Pound, 2004).
Là réside tout l'intérêt de notre travail.

Chapitre IV : Méta-analyses des effets chimioprotecteurs potentiels de la curcumine et du thé vert sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs.

1. Protocole des méta-analyses

1-1. Objectif.

L'objectif de ces méta-analyses est de faire la synthèse des données disponibles sur le potentiel effet chimioprotecteur de la curcumine et du thé vert sur la cancérogenèse colorectale des rongeurs.

L'intérêt des méta-analyses pour utiliser au mieux les données d'origine animale n'est plus à démontrer (Pound, 2004).

1-2. Définition des critères de jugement.

Le critère de jugement, désigné en anglais par le terme « endpoint », est un critère d'évaluation des expérimentations permettant d'évaluer positivement ou négativement leurs résultats. Il s'agit ici de données chiffrées obtenues à partir d'observations réelles.

Trois critères de jugement ont été retenus pour évaluer l'effet chimioprotecteur de la curcumine et du thé vert:

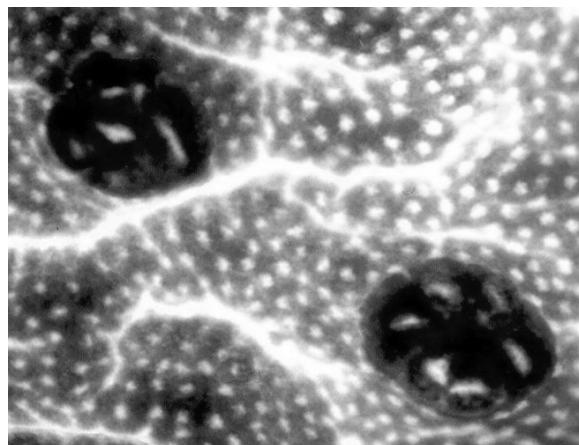
- Le nombre d'ACF par rat (critère continu)

Les foyers de cryptes aberrantes (ACF) sont considérés comme les premières lésions pré-néoplasiques marqueurs d'un éventuel développement tumoral (cf. fig.14 et 15). Elles se rencontrent à la fois chez les rongeurs et chez l'homme. Il a été montré chez ce dernier que les patients prédisposés au cancer du côlon ont des foyers de cryptes aberrantes alors qu'elles sont rares chez les non prédisposés (Pretlow, 1991).

Rapidement obtenus et en grand nombre suite à une injection de carcinogène, les ACF sont le modèle d'étude du cancer du côlon le plus utilisé chez les rongeurs et un des plus pertinents (Corpet, 2002 et Rafter, 2004).

Néanmoins les ACF sont des lésions précancéreuses et n'évoluent pas systématiquement en lésions cancéreuses. De plus leur caractère prédictif est remis en cause, le nombre d'ACF n'étant pas nécessairement corrélé au nombre de tumeurs (Wijnands, 2004). Il n'a pas été tenu compte dans cette étude de la multiplicité des ACF, bien que le nombre de gros ACF (c'est-à-dire des ACF composés de plus de quatre foyers de cryptes aberrantes) serait plus prédictif que le nombre total d'ACF (Davies, 1999). Ceci pour permettre d'inclure un plus grand nombre d'études, nombre d'entre elles ne recensant que le nombre total d'ACF.

Figure 14 : Foyers de cryptes aberrantes (ACF).



Source : <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/acf.html>

- Le recensement des adénocarcinomes et des carcinomes

Deux critères de jugement ont été utilisés à partir du recensement des adénocarcinomes et des carcinomes :

- le nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes/carcinomes (critère binaire)
- le nombre moyen d'adénocarcinomes/carcinomes par rongeur (critère continu)

Les adénocarcinomes et les carcinomes sont des lésions cancéreuses (cf.fig.15), ils sont donc une estimation exacte du développement tumoral (contrairement aux ACF et aux adénomes). Néanmoins ils sont présents en faible nombre et nécessitent un suivi des souris sur près de 50 semaines. Ce modèle d'étude est donc moins utilisé car long et coûteux.

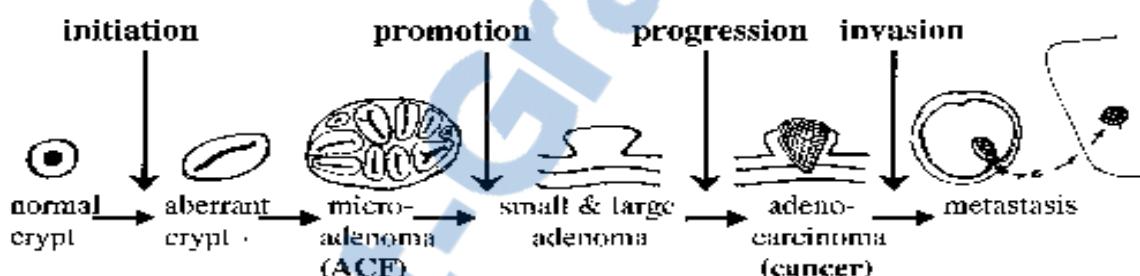
Le recensement des adénomes n'a pas été retenu en première intention dans cette étude, compte tenu du fait qu'il s'agit de lésions précancéreuses et que nous nous sommes déjà intéressés aux ACF. Néanmoins, le recensement sans distinction des adénomes, des adénocarcinomes et des carcinomes a été utilisé dans les méta-analyses sur le thé vert afin d'inclure un maximum d'études ; plusieurs études ne faisant pas la distinction entre ces trois entités histologiques.

- Remarque sur les souris Min/+

Les souris C57BL/6J-Min, appelées plus simplement Min/+, ont subi une mutation germinale sur le gène Apc, comme les malades touchés par la maladie héréditaire FAP. Elles sont ainsi un modèle animal de la maladie humaine.

Ce modèle présente l'avantage d'éviter la part de hasard inhérente à la carcinogenèse induite et de permettre des études de courte durée. Néanmoins, les souris Min/+ développent principalement des adénomes dans l'intestin grêle et peu d'adénocarcinomes dans le côlon, ce qui est contraire aux malades FAP et pose problème pour un modèle de la cancérogenèse colorectale. L'interprétation d'études menées sur ce modèle est donc à faire avec de grandes précautions (Rafter, 2004) et pour cette raison, elles n'ont pas été retenues dans les méta-analyses.

Figure 15 : Les différentes lésions observables au cours de la cancérogenèse colorectale.



Source : site internet <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/acf.html>.

1-3. Recherche des essais.

Pour rechercher les articles étudiant l'effet chimioprotecteur de la curcumine et du thé vert sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs, la base de données Medline/Pubmed a été utilisée.

Dans le cas de la curcumine, les mots clés utilisés pour mener à bien cette recherche ont été : « curcumin OR diféruloylmethane » associés à « colon OR colorectal » et « rats OR mice OR rodents ». Une telle recherche sur Pubmed donne un résultat de 69 articles contenant 95 % des articles inclus dans la méta-analyse.

Dans le cas du thé vert, les mots clés utilisés ont été : « green tea OR EGCG OR epigallocatechin OR catechin » associés à « colon OR colorectal » et « rats OR mice OR rodents ». 90 % des articles inclus dans la méta-analyse ont été obtenus par le biais de cette recherche.

Les articles restants ont été trouvés en examinant la bibliographie des articles déjà en notre possession, ainsi qu'à l'aide du moteur de recherche Google Scholar. Pour ce dernier, la recherche s'effectue en examinant les articles ayant cité ceux que nous possédons déjà.

Lors de mention de résultats non publiés dans les articles, des communications privées ont été établies avec les auteurs, sans succès. Ainsi l'article Kirana, 2003 faisait état d'une diminution non significative des comptages d'ACF sur des rats suite à une administration de curcumine sur une courte période, sans résultat chiffré. Aucun détail supplémentaire n'a pu être obtenu auprès de l'auteur.

Les recherches ont été arrêtées au 15 juillet 2007.

1-4. Critères de sélection des essais.

Pour être inclus dans la méta-analyse, les essais doivent vérifier les critères d'éligibilité suivants :

- Article publié en langue anglaise.
- L'article doit mentionner les données correspondantes aux critères de jugement. Dans le cas des critères continus, la valeur doit être associée à son écart-type ou SD (Standart Deviation). Le nombre d'animaux utilisés dans chaque groupe doit être précisé.
- Un groupe contrôle ayant reçu le même protocole carcinogène et la même alimentation, excepté le facteur alimentaire étudié, doit être évidemment présent.
- Les données doivent concerner le côlon.
- Pour ce qui est du thé vert, les articles doivent étudier les effets soit du thé vert « complet » (sous forme de feuille, sous forme solide ou sous forme d'extrait), soit de mélange des catéchines du thé vert (GTP pour Green Tea Polyphenols ou GTC pour Green Tea Catechins), soit de l'EGCG qui est le polyphénol majeur quantitativement. Les articles s'intéressant uniquement aux (+)- catéchines ne seront pas inclus du fait de leur faible proportion dans le thé vert (cf. tabl.6).

Concernant la curcumine, les articles ci-dessous ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Xu G, 2005 : article rédigé en chinois ;
- Mahmoud, 2000 ; Perkins, 2003 et Collett, 2001 : articles utilisant des souris Min/+ (liste non exhaustive) ;
- Steele, 1994 et Boone, 1992 : données uniquement qualitatives ;

- Devasena, 2003 : la même étude expérimentale est publiée dans des revues différentes avec des résultats différents concernant un analogue de la curcumine. Ainsi dans la revue Pharmacological Research de 2003 (Devasena, 2003) le nombre de rats ayant reçu du DMH et du BDMC-A présentant des tumeurs est de 1 ; alors que dans la revue Pharmacological Reports de 2006 (Devasena, 2006) ce même nombre est de 3. Le nombre moyen de tumeurs par rat est également différent. Aucune explication n'étant donnée, le discrédit est porté sur l'ensemble de l'article, rien ne laissant supposer qu'il s'agit d'expérimentations différentes.
- Samaha, 1997 : cet article mentionne qu'il ne fait que reprendre les résultats d'un article précédent (Rao, 1995).
- Kim, 2006 : cette étude présentée lors d'un congrès n'a pas (encore) fait l'objet de publication. Seul l'extrait est disponible et des données nécessaires à la méta-analyse n'y figurent pas.

Il est à noter que concernant l'article Kim, 1998, les données traitant du tetrahydrocurcumin (THC) ont été incluses bien qu'il ne s'agisse pas de la curcumine au sens strict. Ceci car le THC est le principal métabolite actif de la curcumine (cf fig.25). Les résultats d'incidence et de multiplicité tumorales de l'article Wijnands, 2004 n'ont pas été inclus compte tenu du fait que les auteurs n'ont pas différencié les adénomes et les adénocarcinomes, le terme tumeur englobant ces deux entités dans cette étude.

Concernant le thé vert, les articles suivants ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Weisburger, 1997 et Challa, 1997 : absence d'écart-type ;
- Kan, 1996 et Pan, 1995: articles rédigés respectivement en japonais et en chinois ;
- Steele, 1999 et Yamane, 1996 : données uniquement qualitatives ;
- Suganuma, 2001 ; Orner, 2002 et Ju J, 2005 : articles utilisant des souris Min/+ (liste non exhaustive) ;
- Caderni, 2000 : les données relatives au nombre de rats porteurs de néoplasmes n'ont pas été incluses, celles-ci regroupant le côlon et l'intestin grêle.

Il est à noter que l'étude d'Issa, 2007, a été incluse bien qu'elle soit conduite sur des souris Min/+ . En effet, ces souris ont également reçu un traitement de carcinogenèse chimiquement induite, présentant ainsi des lésions précancéreuses dans le côlon.

1-5. Constitution de la base de données.

Le récapitulatif des données utilisées pour les différentes méta-analyses est présenté en annexe (cf. annexe 1 à annexe 8).

1-6. Analyses statistiques.

La combinaison des résultats dans le but de fournir une estimation globale de l'effet chimioprotecteur des polyphénols étudiés est effectuée en utilisant :

- pour les critères binaires : le risque relatif et en première intention un modèle fixe ;
- pour les critères continus : l'effet standardisé et en première intention un modèle fixe.

Les résultats sont présentés accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %.

Le test Q de Cochran est utilisé pour rechercher une éventuelle hétérogénéité entre les différents essais inclus dans l'étude (cf. paragraphe 6.3 du chapitre III). Un seuil de 0,1 (10 %) est adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative.

En cas d'hétérogénéité, on cherche en premier lieu à l'expliquer en effectuant des analyses en sous groupes. Si malgré la stratification, une hétérogénéité persiste au sein des sous-groupes, le modèle aléatoire est utilisé.

La stratification est effectuée en fonction de paramètres variant suivant les essais et permettant la constitution de sous-groupes d'étude. Les paramètres choisis sont les suivants : espèce d'étude (rat ou souris), carcinogène employé, dose d'administration, stade de la carcinogenèse durant lequel la curcumine ou le thé vert est administré. Pour le thé vert, la dose d'administration n'a pas été retenue, plusieurs formes de thé vert aux compositions différentes (thé vert complet, mélange de catéchines du thé vert, EGCG) étant regroupées. Par contre une stratification en fonction de ces différentes formes a été effectuée.

Concernant les stades d'administration, ils ont été définis de la façon suivante en s'appuyant notamment sur les articles Huang, 1994 et Kawamori, 1999 :

- initiation : les rongeurs reçoivent la substance étudiée dans l'alimentation pendant les injections du carcinogène ;
- post-initiation : les rongeurs reçoivent la substance étudiée dans l'alimentation dans les premières semaines suivant la dernière injection du carcinogène (à partir de la deuxième semaine post-injection jusqu'à la quatorzième semaine post-injection) ;
- promotion : les rongeurs reçoivent la substance étudiée dans l'alimentation à partir de la quinzième semaine suivant la dernière injection de carcinogène.

Les calculs statistiques ont été effectués dans un premier temps à l'aide du logiciel de métá-analyse en ligne EasyMA (<http://www.spc.univ-lyon1.fr/easyma.net/>). Mais des résultats « étranges » concernant les calculs d'effet standardisé en modèle aléatoire, nous ont conduit à comparer ces résultats avec ceux d'autres logiciels de métá-analyse. MedCalc (version 9.3.5.0, <http://www.medcalc.be/>) et Review Manager (version 4.2, <http://www.cc-ims.net/RevMan/>) ont ainsi été utilisés.

Les trois logiciels donnent des résultats comparables pour les calculs de risque relatif (critère binaire) que ce soit en modèle fixe ou continu. Par contre les résultats de calculs d'effets standardisés sont comparables entre MedCalc et Review Manager, mais diffèrent de ceux de EasyMA et ceci en modèle fixe et aléatoire. Les calculs ont donc finalement été réalisés à l'aide du logiciel Review Manager.

Les tests statistiques d'association utilisés par ce logiciel de métá-analyse sont :

- le test de Mantel-Haenszel pour les variables binaires en modèle fixe ;
- le test de Hedges pour les variables continues en modèle aléatoire ;
- le test de Dersimonian & Laird en modèle aléatoire, que ce soit pour des variables binaires ou continues.

2. Résultats des méta-analyses.

2-1. Curcumine.

2-1-1. Critère de jugement : ACF.

20 études issues de 11 articles différents ont été incluses dans cette méta-analyse regroupant au total 222 rats ou souris. La modélisation à l'aide d'un modèle fixe montre que la curcumine diminue significativement le nombre de foyers de cryptes aberrantes. En effet l'effet standardisé obtenu est de -1,49 (IC 95% : -1,75 ; -1,24). Mais le test d'hétérogénéité est significatif, ce qui signifie que le regroupement de ces essais n'est pas homogène.

La stratification en sous groupe afin de s'assurer que l'hétérogénéité n'est pas due à une interaction entre le nombre d'ACF et une autre variable que la curcumine se révèle être sans résultat probant. En effet, la subsistance d'une hétérogénéité au sein des sous groupes prouve que le nombre d'ACF ne varie en fonction ni du carcinogène employé, ni du type de rongeur utilisé (rats ou souris), ni de la dose de curcumine administrée, ni du stade de la carcinogenèse pendant lequel la curcumine est administrée (cf. tabl.8 et fig.16).

Tableau 8 : Synthèse des résultats de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement ACF.

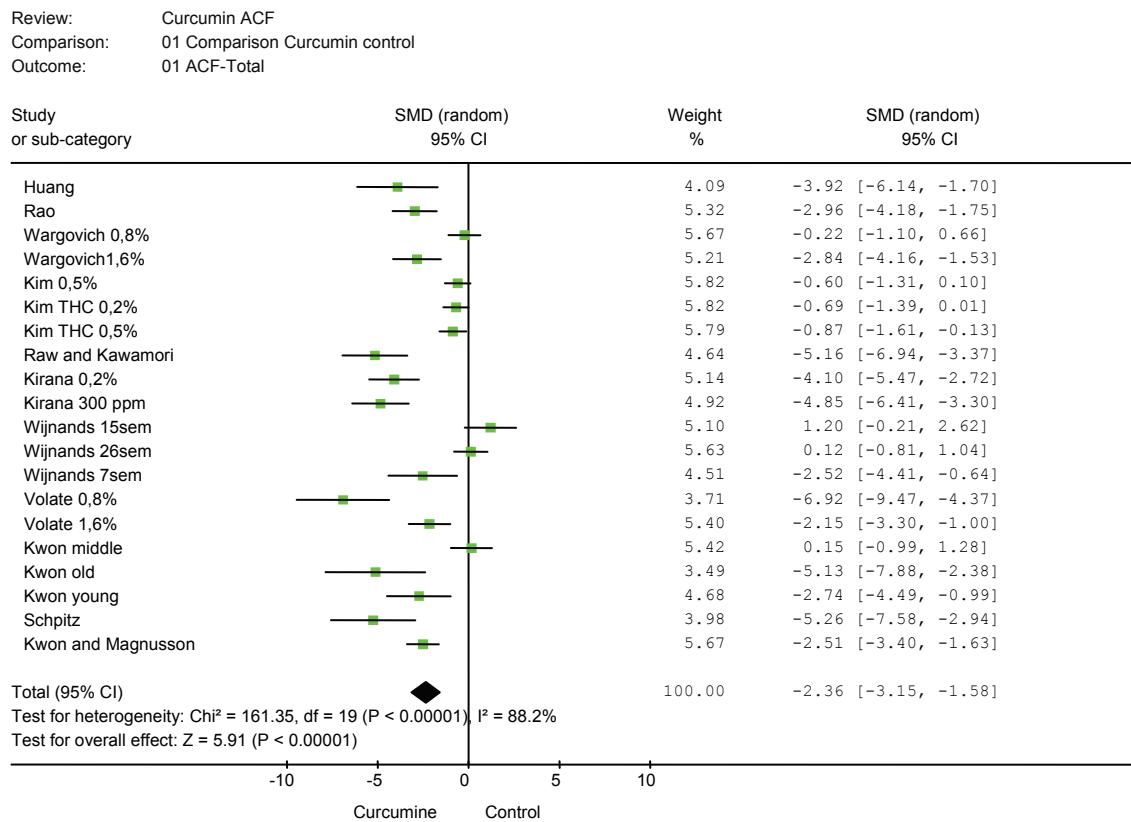
Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Effet standardisé (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	20 (11)*	222	-1,49 (-1,75 ; -1,24)	<0,00001
Sous groupe : carcinogène				
AOM	16 (9)	307	-1,90 (-2,23 ; -1,58)	<0,00001
DMH	4 (2)	115	-0,86 (-1,26 ; -0,45)	0,002
Sous groupe : rongeurs				
Souris	6 (3)	167	-1,31 (-1,69 ; -0,93)	<0,00001
Rats	12 (8)	255	-1,65 (-1,99 ; -1,30)	<0,00001
Sous groupe : dose				
Moins de 1 %	17 (10)	370	-1,37 (-1,63 ; -1,10)	<0,00001
Moins de 1 % (aléatoire)	17 (10)	370	-2,28 (-3,16 ; -1,41)	
Plus de 1 %	3 (3)	52	-2,64 (-3,45 ; -1,84)	0,36
Sous groupe : stade				
I	4 (3)	62	-1,46 (-2,11 ; -0,81)	0,0005
I (aléatoire)	4 (3)	62	-2,23 (-4,02 ; -0,45)	
I/PI	12 (8)	243	-2,57 (-2,98 ; -2,16)	<0,00001
I/PI (aléatoire)	12 (8)	243	-3,20 (-4,43 ; -1,98)	
I/PI/Pr	4 (2)	117	-0,58 (-0,96 ; -0,20)	0,41
Toutes les études (modèle aléatoire)	20 (11)	222	-2,36 (-3,15 ; -1,58)	

I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion.

* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'articles différents dont sont issues les différentes études.

L'absence d'explication de l'hétérogénéité entre les groupes nécessite le recours à un modèle aléatoire (cf. paragraphe 6-5 du chapitre 3). L'effet standardisé obtenu est alors de -2,36 (IC 95 % : -3,15 ; -1,58), signifiant que seulement 1 % des rongeurs ont spontanément un nombre d'ACF inférieur à celui des rongeurs auxquels de la curcumine a été administrée. La curcumine diminue donc de manière significative ($p < 0,00001$) le développement des foyers de cryptes aberrantes chez les rongeurs ayant reçu au préalable des injections de carcinogène.

Figure 16 : Résultat de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement ACF en modèle aléatoire.



2-1-2. Critère de jugement : nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes.

La méta-analyse regroupe 12 études issues de 4 articles différents regroupant 978 rongeurs. De la même manière que précédemment, le modèle fixe donne un résultat significatif en faveur de la curcumine, mais les études sont hétérogènes. La stratification échoue à expliquer l'hétérogénéité (cf. tabl.9 et fig.17).

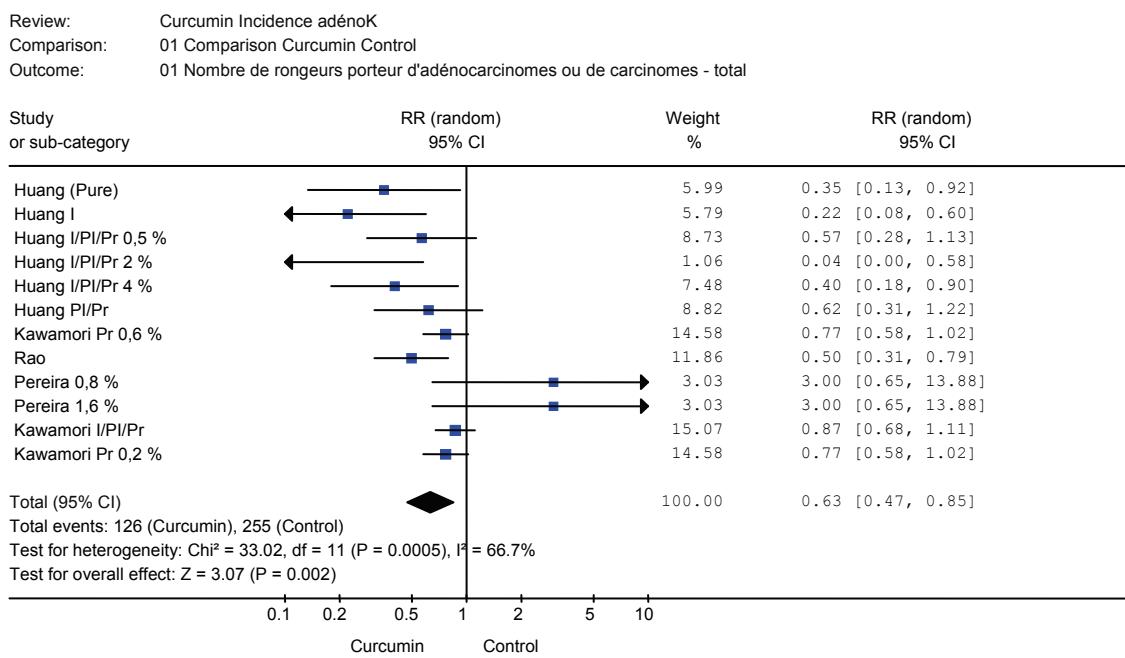
Tableau 9 : Synthèse des résultats de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d’adénocarcinomes ou de carcinomes ».

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Risque relatif (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	12 (4)*	978	0,60 (0,51 ; 0,71)	0,0005
Sous groupe : rongeurs				
Rats	6 (3)	426	0,81 (0,69 ; 0,95)	0,07
Souris	6 (1)	552	0,36 (0,25 ; 0,51)	0,18
Sous groupe : dose				
Moins de 1 %	6 (4)	446	0,74 (0,63 ; 0,87)	0,15
Plus de 1 %	6 (2)	532	0,38 (0,26 ; 0,56)	0,02
Plus de 1 % (aléatoire)	6 (2)	532	0,44 (0,22 ; 0,88)	
Sous groupe : stade				
I	1 (1)	102	0,22 (0,08 ; 0,60)	ND
PI/Pr ou Pr	3 (2)	233	0,73 (0,60 ; 0,91)	0,81
I/PI/Pr	8 (4)	643	0,58 (0,46 ; 0,73)	0,0008
I/PI/Pr (aléatoire)	8 (4)	643	0,64 (0,38 ; 1,06)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	12 (4)	978	0,63 (0,47 ; 0,85)	

I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion ND = Non Déterminé.

* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d’articles différents dont sont issues les différentes études.

Figure 17 : Résultat de la méta-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d’adénocarcinomes ou de carcinomes » en modèle aléatoire.



Le recours à un modèle aléatoire montre un effet significatif de la curcumine : celle-ci diminue la fréquence de survenue de l’évènement tumoral de 37 %. La précision disponible permet de penser que raisonnablement (avec un niveau de confiance de 95%) la vraie valeur de la diminution se situe entre 15.0% et 53.0% ($p = 0,002$).

2-1-3. Critère de jugement : nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur.

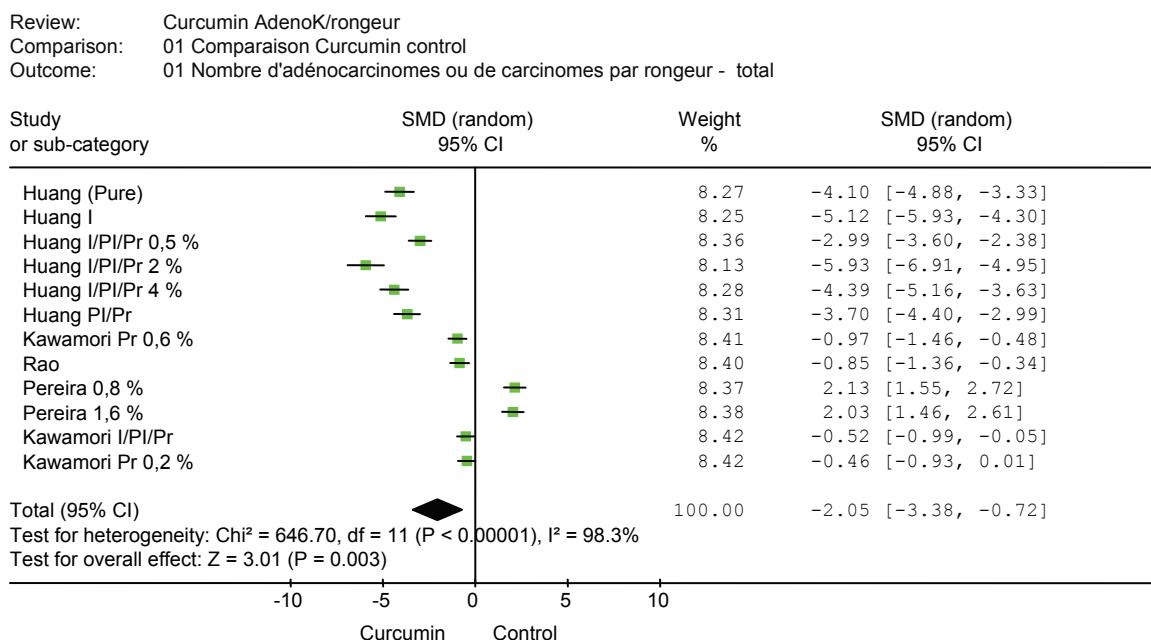
Tableau 10 : Synthèse des résultats de la métá-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur».

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Effet standardisé (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	12 (4)*	978	-1,28 (-1,45 ; -1,11)	<0,00001
Sous groupe : rongeurs				
Rats	6 (3)	426	0,03 (-0,18 ; 0,23)	<0,00001
Souris	6 (1)	552	-4,11 (-4,42 ; -3,81)	<0,00001
Sous groupe : dose				
Moins de 1 %	6 (4)	446	-0,60 (-0,81 ; -0,39)	<0,00001
Moins de 1 % (aléatoire)	6 (4)	446	-0,61 (-1,75 ; 0,53)	
Plus de 1 %	6 (2)	532	-2,69 (-2,99 ; -2,39)	<0,00001
Plus de 1 % (aléatoire)	6 (2)	532	-3,52 (-3,38 ; -0,72)	
Sous groupe : stade				
I	1 (1)	102	-5,12 (-5,93 ; -4,30)	ND
PI/Pr ou Pr	3 (2)	233	-1,27 (-1,57 ; -0,96)	<0,00001
PI/Pr ou Pr (aléatoire)	3 (2)	233	-1,69 (-3,38 ; 0,01)	
I/PI/Pr	8 (4)	643	-1,02 (-1,23 ; -0,80)	<0,00001
I/PI/Pr (aléatoire)	8 (4)	643	-1,81 (-3,65 ; 0,03)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	12 (4)	978	-2,05 (-3,38 ; -0,72)	

I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion.

* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'articles différents dont sont issues les différentes études.

Figure 18 : Résultat de la métá-analyse de la curcumine pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur» en modèle aléatoire.



La présence d'une hétérogénéité entre les essais non expliquée par l'étude en sous groupe nécessite l'utilisation d'un modèle aléatoire.

Son recours établit que la curcumine diminue le nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur ayant reçu au préalable des injections de carcinogène ($p = 0,003$). L'effet standardisé obtenu est de -2,05 (IC 95 % = -3,38 ; -0,72), traduisant que seulement 2 % des rongeurs développent spontanément moins de tumeurs colorectales que les rongeurs auxquels de la curcumine a été administrée (cf. tabl.10 et fig.18).

2-2. Thé vert.

2-2-1. Critère de jugement : ACF.

Cette méta-analyse regroupe 17 études issues de 8 publications différentes et conduites au total sur 471 rongeurs. Le regroupement de ces essais est hétérogène et les essais de stratification échouent à expliquer cette hétérogénéité. Le recours au modèle aléatoire est donc nécessaire.

L'effet standardisé obtenu avec le modèle aléatoire est de -1,69 (IC 95 % : -2,64 ; -0,74) révélant que seulement 4,5 % des rongeurs ont spontanément un nombre d'ACF inférieur à celui des rongeurs auxquels du thé vert (sous ces différentes formes) a été ajouté dans la boisson ($p = 0,0005$).

Tableau 11 : Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement ACF.

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Effet standardisé (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	17 (8)*	471	-0,62 (-0,85 ; -0,40)	<0,00001
Sous groupe : carcinogène				
AOM	13 (5)	236	-0,68 (-0,94 ; -0,41)	<0,00001
IQ	1 (1)	30	-4,01 (-5,31 ; -2,70)	<0,00001
DMH	3 (2)	105	-0,08 (-0,53 ; 0,36)	<0,00001
Sous groupe : rongeurs				
Rats	14 (6)	376	-0,48 (-0,73 ; -0,22)	<0,00001
Souris	3 (2)	95	-1,26 (-1,78 ; -0,74)	<0,00001
Sous groupe : stade (fixe)				
I	4 (2)	118	-0,74 (-1,13 ; -0,35)	0,008
PI/Pr ou PI	11 (4)	293	-0,28 (-0,57 ; 0,00)	<0,00001
I/PI	2 (2)	60	-4,97 (-6,10 ; -3,85)	0,004
Sous groupe : stade (aléatoire)				
I	4 (2)	118	-1,02 (-1,88 ; -0,16)	
PI/Pr ou PI	11 (4)	293	-1,14 (-2,39 ; 0,11)	
I/PI	2 (2)	60	-5,82 (-9,60 ; -2,05)	
Sous groupe : nature (fixe)				
GTP	4 (2)	115	0,12 (-0,28 ; 0,51)	<0,00001
GTE, GT ou feuilles	7 (5)	198	-0,95 (-1,37 ; -0,53)	<0,00001
EGCG	6 (3)	158	-1,02 (-1,39 ; -0,65)	<0,00001
Sous groupe : nature (aléatoire)				
GTP	4 (2)	115	-0,22 (-1,43 ; 0,99)	
GTE, GT ou feuilles	7 (5)	198	-2,22 (-4,65 ; 0,24)	
EGCG	6 (3)	158	-2,07 (-3,23 ; -0,90)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	17 (8)	471	-1,69 (-2,64 ; -0,74)	

GTP : Green Tea Polyphénols GTE : Green Tea Extract GT : Green Tea EGCG : Epigallocatechin gallate
 I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion.

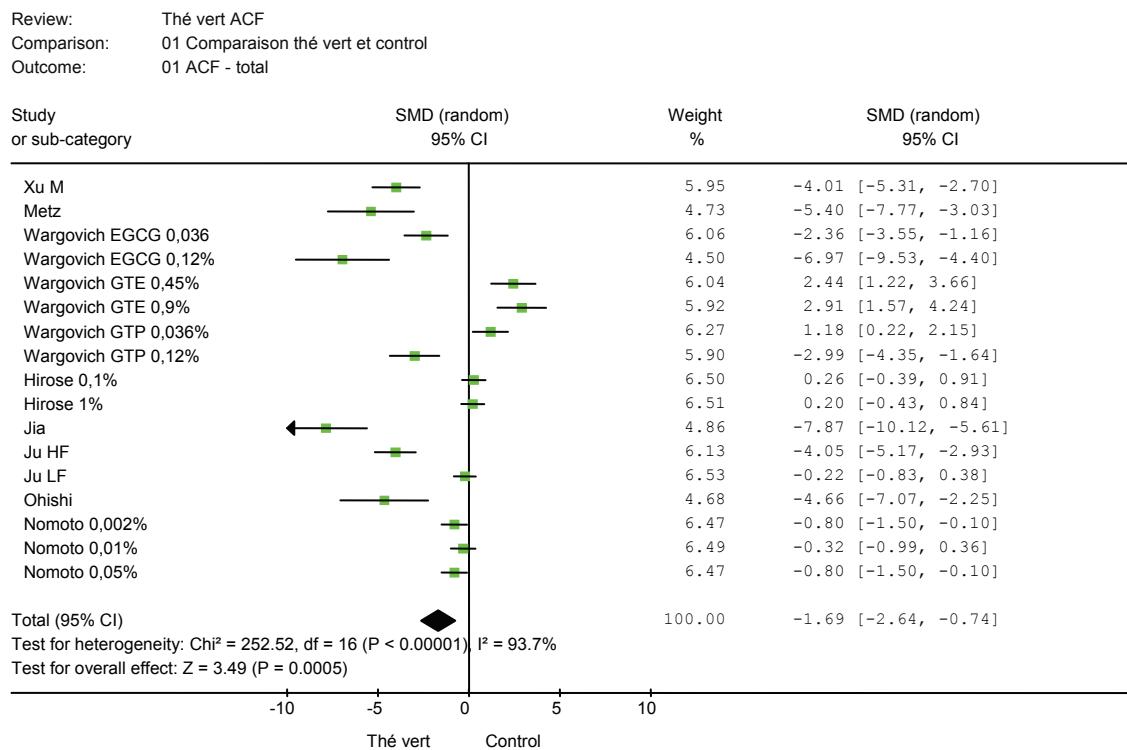
* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'articles différents dont sont issues les différentes études.

Si nous nous intéressons aux différentes formes de thé vert, seul l'EGCG permet une diminution significative du nombre d'ACF alors que les ajouts soit de catéchines du thé vert

(GTP), soit d'infusions de thé (GT, GTE ou feuille) ont pour conséquence une tendance à la diminution du nombre d'ACF mais de manière non significative.

L'étude en fonction des stades révèle que le thé vert doit être ajouté soit uniquement pendant l'initiation, soit pendant l'initiation et la post-initiation du processus de la carcinogenèse pour permettre une diminution des ACF. L'ajout pendant la post-initiation et/ou la progression échoue à produire un tel effet (cf. tabl.11 et fig.19).

Figure 19°: Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement ACF en modèle aléatoire avec la stratification en fonction de la nature du thé utilisé.



2-2-2. Critère de jugement : incidence.

2-2-2-1. Nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes.

Le regroupement des 22 articles étudiant l'effet du thé vert sur l'incidence d'adénocarcinomes (ou de carcinomes) chez les rongeurs est hétérogène. La stratification de la méta-analyse en sous groupes est concluante : le critère de jugement varie non seulement en fonction de l'ajout de thé vert, mais également suivant le carcinogène employé et le stade d'ajout du thé vert. En effet, pour chacun de ces sous groupes, le test d'hétérogénéité donne un résultat supérieur à 0,10.

Le recours à un modèle aléatoire montre une tendance à la diminution de l'incidence tumorale de 12 % mais de manière non significative ($p = 0,26$) ; la vraie valeur se situant entre une diminution de 29 % et une augmentation de 10 % (en utilisant un niveau de confiance de 95 %). Le thé vert (toutes formes étudiées confondues) échoue donc pour ce critère de jugement à prévenir la carcinogenèse colorectale.

Néanmoins, l'étude en fonction des différentes formes de thé vert révèle un effet significatif du thé vert complet, contrairement aux catéchines du thé vert. Les résultats concernant l'EGCG sont tout relatifs, ceux-ci ayant été obtenus à partir d'une seule étude.

La méta-analyse en fonction des stades révèle un effet significatif du thé vert, lorsque celui-ci est administré aux rongeurs à la fois pendant l'initiation et la post-initiation, voire la promotion (cf. tabl.12 et fig.20).

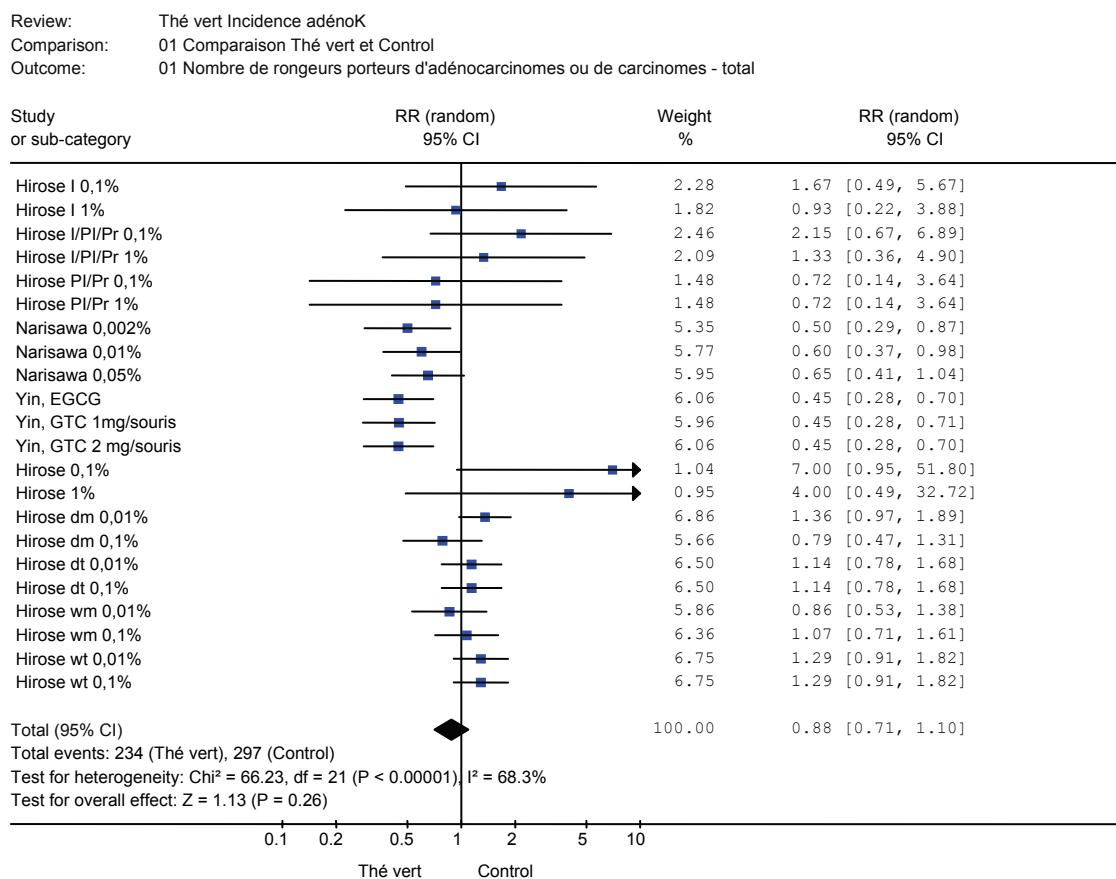
Tableau 12 : Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes ».

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Risque relatif (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	22 (5)*	1011	0,82 (0,73 ; 0,92)	<0,00001
Sous groupe : carcinogène				
AOM	3 (1)	222	0,45 (0,34 ; 0,58)	1,00
DMH	16 (3)	582	1,20 (1,04 ; 1,39)	0,66
MNU	3 (1)	207	0,58 (0,44 ; 0,78)	0,77
Hét.entre les ss groupes				<0,00001
Sous groupe : stade				
I	2 (1)	57	1,29 (0,52, 3,24)	0,55
PI/Pr ou PI	12 (3)	470	1,17 (1,01, 1,35)	0,48
I/PI/Pr ou I/PI	8 (3)	484	0,55 (0,46, 0,66)	0,18
Hét.entre les ss groupes				<0,00001
Sous groupe : nature				
GTP	18 (4)	729	0,97 (0,85 ; 1,10)	0,0006
GTP (aléatoire)	18 (4)	729	1,01 (0,81 ; 1,27)	
GTE, GT ou feuilles	3 (1)	207	0,58 (0,44 ; 0,78)	0,77
EGCG	1 (1)	75	0,45 (0,28 ; 0,70)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	22 (5)	1011	0,88 (0,71, 1,10)	

GTP : Green Tea Polyphénols GTE : Green Tea Extract GT : Green Tea EGCG : Epigallocatechin gallate
I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion Hét. = Hétérogénéité.

* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'articles différents dont sont issues les différentes études.

Figure 20 : Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénocarcinomes ou de carcinomes » en modèle aléatoire.



2-2-2-2. Nombre de rongeurs porteurs d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes.

L'ajout de la survenue d'adénomes, en plus des adénocarcinomes et des carcinomes permet d'inclure un plus grand nombre d'études.

Le recours à un modèle aléatoire conclue à un effet significatif du thé vert ($p = 0,02$), qui diminue de 17 % le nombre de rongeurs porteurs de néoplasmes colorectaux. L'utilisation d'un niveau de confiance de 95 %, fait que cette valeur se situe réellement entre 29 et 3 % (cf. tabl.13 et annexe 9).

Les études en sous groupes montrent un effet significatif pour le thé vert complet et lorsque le thé est administré pendant l'initiation et la post-initiation, voire la promotion. Le nombre d'études relativ à l'EGCG est insuffisant pour conclure.

Tableau 13 : Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d’adénomes, d’adénocarcinomes ou de carcinomes ».

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Risque relatif (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	25 (7)*	1137	0,78 (0,71 ; 0,85)	0,003
Sous groupe : nature				
GTP	20 (5)	815	0,87 (0,79 ; 0,95)	<0,00001
GTP (aléatoire)	20 (5)	815	0,91 (0,78 ; 1,06)	
GTE, GT ou feuilles	4 (2)	247	0,61 (0,49 ; 0,77)	0,68
EGCG	1(1)	75	0,45 (0,28 ; 0,70)	ND
Sous groupe : stade				
I	2 (1)	57	1,17 (0,72 ; 1,90)	0,92
PI ou PI/Pr	14 (4)	556	0,95 (0,85 ; 1,05)	0,04
PI ou PI/Pr (aléatoire)	14 (4)	556	0,99 (0,87 ; 1,12)	
I/PI/Pr ou I/PI	9 (4)	524	0,58 (0,49 ; 0,68)	0,08
I/PI/Pr ou I/PI (aléatoire)	9 (4)	524	0,61 (0,49 ; 0,75)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	25 (7)	1137	0,83 (0,71, 0,97)	

I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion
GTP : Green Tea Polyphénols GTE : Green Tea Extract GT : Green Tea EGCG : Epigallocatechin gallate.
* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d’articles différents dont sont issues les différentes études.

2-2-3. Critère de jugement : nombre de tumeurs par rongeur.

2-2-3-1. Nombre d’adénocarcinomes et de carcinomes par rongeur.

Tableau 14 : Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d’adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur».

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Effet standardisé (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	29 (7)*	1485	-0,23 (-0,34 ; -0,12)	<0,00001
Sous groupe : carcinogène				
AOM	10 (3)	696	-0,25 (-0,40 ; -0,10)	<0,00001
DMH	16 (3)	582	0,22 (0,06 ; 0,39)	0,09
MNU	3 (1)	207	-2,90 (-3,31 ; -2,49)	<0,00001
Sous groupe : stade				
I	2 (1)	57	-0,17 (0,69 ; 0,35)	0,52
PI/Pr ou PI	13 (4)	512	0,27 (0,10 ; 0,45)	0,08
PI/Pr ou PI (aléatoire)	13 (4)	512	0,27 (0,04 ; 0,49)	
I/PI/Pr ou I/PI	14 (4)	916	-0,84 (-1,41 ; -0,28)	<0,00001
I/PI/Pr ou I/PI (aléatoire)	5 (2)	916	-0,88 (-1,46 ; -0,29)	
Sous groupe : nature				
GTP	20 (5)	873	0,01 (-0,13 ; 0,14)	<0,00001
GTP (aléatoire)	20 (5)	873	0,05 (-0,19 ; 0,28)	
GTE, GT ou feuilles (aléatoire)	6 (3)	393	-0,90 (-1,13 ; -0,66)	<0,00001
GTE, GT ou feuilles	6 (3)	393	-1,54 (-2,92 ; -0,15)	
EGCG	3 (2)	219	-0,33 (-0,60 ; -0,06)	0,002
EGCG (aléatoire)	3 (2)	219	-0,35 (-1,02 ; 0,32)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	29 (7)	1485	-0,31 (-0,65, 0,04)	

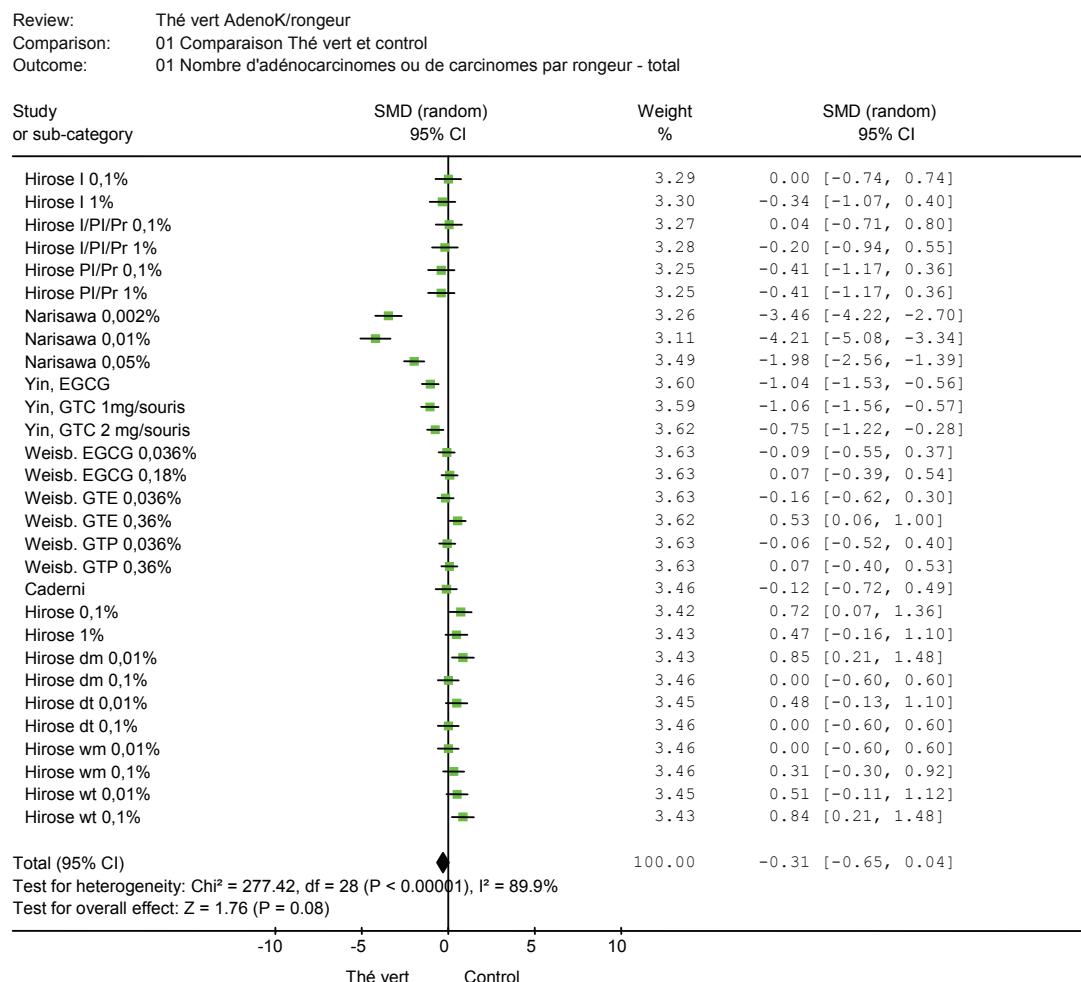
GTP : Green Tea Polyphénols GTE : Green Tea Extract GT : Green Tea EGCG : Epigallocatechin gallate
I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion.

29 études issues de 7 publications différentes ont été incluses dans la méta-analyse utilisant pour critère de jugement le nombre d'adénocarcinomes (ou de carcinomes) apparus sur les quelques 1485 rongeurs.

La présence d'une hétérogénéité entre ces différentes études, non expliquée par la stratification, nécessite le recours au modèle aléatoire.

Le thé vert échoue alors à diminuer significativement le nombre de néoplasmes chez les rongeurs ($p = 0,08$). L'effet standardisé obtenu est de -0,31 (95 % IC : -0,65 ; 0,04) (cf. tabl.14 et fig.21). Cela signifie que 38 % des rongeurs ont spontanément un nombre d'adénocarcinomes (ou de carcinomes) inférieur à celui des rongeurs auxquels du thé vert a été administré, mais en utilisant un indice de confiance de 95 %, la vraie valeur se situe entre 26 % et 52 %.

Figure 21 : Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur» en modèle aléatoire.



Les analyses en sous groupes révèlent néanmoins un effet significatif du thé vert complet contrairement aux catéchines du thé vert et à l'EGCG. Et l'administration de thé vert pendant toutes les phases de la carcinogenèse permet également de prévenir l'apparition de tumeurs.

2-2-3-2. Nombre d'adénomes, d'adénocarcinomes et de carcinomes par rongeur.

La même étude élargie aux adénomes conclue à un effet significatif ($p = 0,0007$) du thé vert (après recours au modèle aléatoire). L'effet standardisé obtenu est de -0,64 (95 % IC : -1,00 ; -0,27) signifiant que seulement 26 % des rongeurs ont spontanément moins de tumeurs que les rongeurs ayant reçu du thé vert. La vraie valeur se situe entre 16 % et 39 % avec un niveau de confiance de 95 %.

Les analyses en sous groupes révèlent comme dans la méta-analyse précédente que le thé vert doit être administré pendant tous les stades de la carcinogenèse pour la prévenir de manière significative. Et seul le thé vert complet permet une diminution significative du nombre de tumeurs par rongeur (cf. tabl.15 et annexe 10).

Tableau 15 : Synthèse des résultats de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur».

Catégorie de l'étude	Nombre d'études	Nombre de rongeurs	Effet standardisé (95 % IC)	P pour l'hétérogénéité
Toutes les études (modèle fixe)	33 (10)*	1651	-0,39 (-0,49 ; -0,28)	<0,00001
Sous groupe : stade				
I	2 (1)	57	0,17 (-0,35 ; 0,69)	0,95
PI/Pr ou PI	16 (6)	638	-0,17 (-0,34 ; 0,00)	<0,00001
PI/Pr ou PI (aléatoire)	16 (6)	638	-0,54 (-1,11 ; 0,02)	
I/PI/Pr ou I/PI	15 (5)	956	-0,57 (-0,71 ; -0,43)	<0,00001
I/PI/Pr ou I/PI (aléatoire)	15 (5)	956	-0,84 (-1,37 ; -0,31)	
Sous groupe : nature				
GTP	22 (6)	959	-0,19 (-0,32 ; -0,06)	<0,00001
GTP (aléatoire)	22 (6)	959	-0,31 (-0,66 ; 0,04)	
GTE, GT ou feuilles	8 (5)	473	-0,95 (-1,17 ; -0,74)	<0,00001
GTE, GT ou feuilles (aléatoire)	8 (5)	473	-1,62 (-2,80 ; -0,44)	
EGCG	3 (2)	219	-0,33 (-0,60 ; -0,06)	0,002
EGCG (aléatoire)	3 (2)	219	-0,35 (-1,02 ; 0,32)	
Toutes les études (modèle aléatoire)	33 (10)	1651	-0,64 (-1,00 ; -0,27)	

GTP : Green Tea Polyphénols GTE : Green Tea Extract GT : Green Tea EGCG : Epigallocatechin gallate
I : Initiation PI : Post-Initiation Pr : Promotion.

* Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'articles différents dont sont issues les différentes études.

3. Discussion.

3-1. Méta-analyses sur la curcumine.

Les résultats des méta-analyses sur la curcumine sont très concluants. La curcumine apparaît comme prévenant la Cancérogenèse colorectale chez les rongeurs quelque soit le critère de jugement choisi. Ces résultats sont particulièrement probants pour le recensement des ACF et le nombre moyen d'adénocarcinomes (ou carcinomes) par rongeur, où respectivement seulement 1 et 2 % des rongeurs font mieux spontanément que les rongeurs auxquels de la curcumine a été administrée (cf. tabl. 8 et 10).

Les analyses en fonction de la dose administrée montrent que pour les trois critères de jugement l'effet de la curcumine sur la Cancérogenèse est plus important lorsqu'elle est administrée à une dose supérieure à 1 % (cf. tabl. 16). Mais les intervalles de confiance se chevauchant, nous ne pouvons pas conclure que cette différence entre les deux doses soit significative.

Tableau 16 : Récapitulatif des résultats des méta-analyses de la curcumine en fonction de la dose.

	Moins de 1 %		Plus de 1 %	
	Nombre de rongeurs	Risque relatif ou effet standardisé	Nombre de rongeurs	Risque relatif ou effet standardisé
ACF	370	-2,28 (-3,16 ; -1,41)	52	-2,64 (-3,45 ; -1,84)
Nombre de rongeurs avec des tumeurs	446	0,74 (0,63 ; 0,87)	532	0,44 (0,22 ; 0,88)
Nombre de tumeurs par rongeur	446	-0,61 (-1,75 ; 0,53)	532	-3,52 (-3,38 ; -0,72)

Les analyses en fonction du stade d'administration de la curcumine (cf. tabl.17) ne permettent que peu de conclusions, les résultats étant variables selon le critère de jugement considéré. Seule une administration de la curcumine pendant la seule phase d'initiation, permet une diminution significative de tous les critères de jugement.

Pour être complet, les études réalisées sur les souris Min/+, exclues de cette méta-analyse pour les raisons évoquées plus haut (cf. §1-2 du chap.IV), montrent une diminution significative du nombre moyen d'adénomes par souris de l'ordre de 40 % (Perkins, 2003) et de 64 % (Mahmoud, 2000) dans 2 articles. Tandis qu'un troisième ne voit pas d'effet significatif de la curcumine (Collett, 2001).

Tableau 17 : Récapitulatif des résultats des méta-analyses de la curcumine en fonction du stade.

	I	I/PI	PI/Pr	I/PI/Pr
ACF	+ (4)	+ (12)		+ (4)
Nombre de rongeurs avec des tumeurs	+ (1)		+ (3)	- (8)
Nombre de tumeurs par rongeur	+ (1)		- (3)	- (8)

+ : diminution significative du critère de jugement.

- diminution mais non significative du critère de jugement

Le chiffre entre parenthèses indique le nombre d'études à partir desquelles le résultat a été obtenu.

Les modes d'action de la curcumine et ses perspectives d'utilisation chez l'homme sont détaillés dans le chapitre suivant.

3-2. Méta-analyses sur le thé vert.

Les résultats des méta-analyses sur le thé vert sont plus contrastés que pour la curcumine. Des résultats significatifs sont obtenus pour les critères de jugement « ACF », « nombre de rongeurs porteurs d'adénomes, d'adénocarcinomes et/ou de carcinomes » et « nombre moyen d'adénomes, d'adénocarcinomes et de carcinomes par rongeur ». Tandis que pour les deux critères de jugement restants, une tendance à la diminution est obtenue, mais celle-ci n'est pas significative.

Les analyses en sous-groupes apportent de nombreux renseignements. En effet elles révèlent que l'utilisation de catéchines du thé vert (GTP ou GTC) échoue à prévenir la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs quelque soit le critère de jugement envisagé. Alors que l'administration aux rongeurs de thé vert complet prévient la cancérogenèse pour tous les critères de jugement envisagés, mis à part les ACF.

Les mélanges de catéchines du thé vert sont constitués de 70 à 95 % de catéchines selon les études (Hirose, 2002 et Hirose, 1993) alors que le thé vert complet ne contient que 26 à 45 % de catéchines (Wang, 1994 et Steele, 1999). Le potentiel effet chimioprotecteur du thé vert étant attribué généralement à ses catéchines, qui rappelons-le sont les polyphénols majoritaires du thé vert (cf. partie 3 du chapitre II) ; on s'attendrait à un effet chimioprotecteur plus probant pour les GTP que pour le thé vert complet. Ce n'est pas le cas.

Ces méta-analyses montrent donc que le thé vert complet possède un effet chimioprotecteur, mais qui ne semble pas avoir pour origine ses catéchines. Une autre différence de composition importante entre le thé vert complet et les GTP est la présence de caféine qui représente 5 à 9 % de l'extrait sec dans le premier cas (Issa, 2007 et Metz, 2000) et est inférieure à 1 % dans le

second cas (Hirose, 2002). Il est intéressant de noter à ce propos que plusieurs études ont montré que le thé décaféiné possédait un pouvoir protecteur contre le cancer de la peau moindre que le thé normalement caféné (Wang, 1994 et Lou, 1999). La caféine pourrait donc jouer un rôle dans l'effet chimioprotecteur du thé vert, bien que dans les études épidémiologiques le lien entre la caféine et le cancer colorectal ne soit pas définitivement établi. Des études sur le café montrant une fois un effet protecteur du café sur le cancer colorectal et aucun effet pour le café décaféiné (Tavani, 2004) et une autre fois le contraire (Michels, 2005).

Il est également à noter la présence de 15 % de polyphénols de nature indéfinie dans le thé vert complet qui n'ont jamais été étudiés.

Deux articles étudiant le thé vert complet sur des souris Min/+ ont des résultats contradictoires. Le premier rapporte une diminution de 47 % du nombre moyen de tumeurs par souris (Orner, 2002). Le deuxième ne voit pas d'effet significatif (Suganuma, 2001).

Quant à l'EGCG, il est considéré comme le polyphénol possédant les propriétés chimioprotectrices les plus importantes dans le thé vert (Ohishi, 2002). Mais cette étude ne permet pas de le confirmer. Car si l'EGCG permet de diminuer de manière significative le nombre d'ACF (cf. tabl.11), il échoue à diminuer le nombre de tumeurs par rongeur (pour les deux critères de jugement correspondants). Néanmoins ces deux méta-analyses sur la multiplicité tumorale ne s'appuient que sur trois études issues de deux articles différents. L'influence de l'EGCG sur l'incidence tumorale reste à éclaircir, une seule étude (montrant un effet significatif) étant disponible. En conclusion, l'EGCG mériterait d'être plus étudié afin de statuer sur son potentiel effet sur la cancérogenèse colorectale. Même si nous pouvons noter que les mélanges de catéchines du thé vert contiennent de 18 à 58 % d'EGCG (Yamane, 1991 et Hirose, 2002) alors que le thé vert complet ne contient que de 11 à 15 % d'EGCG selon les études (Issa, 2007 et Wang, 1994). Il est également intéressant de rapporter que l'étude de l'EGCG sur des souris Min/+ montre une diminution significative du nombre d'adénomes de l'intestin grêle, mais pas des tumeurs du côlon (Ju J, 2005).

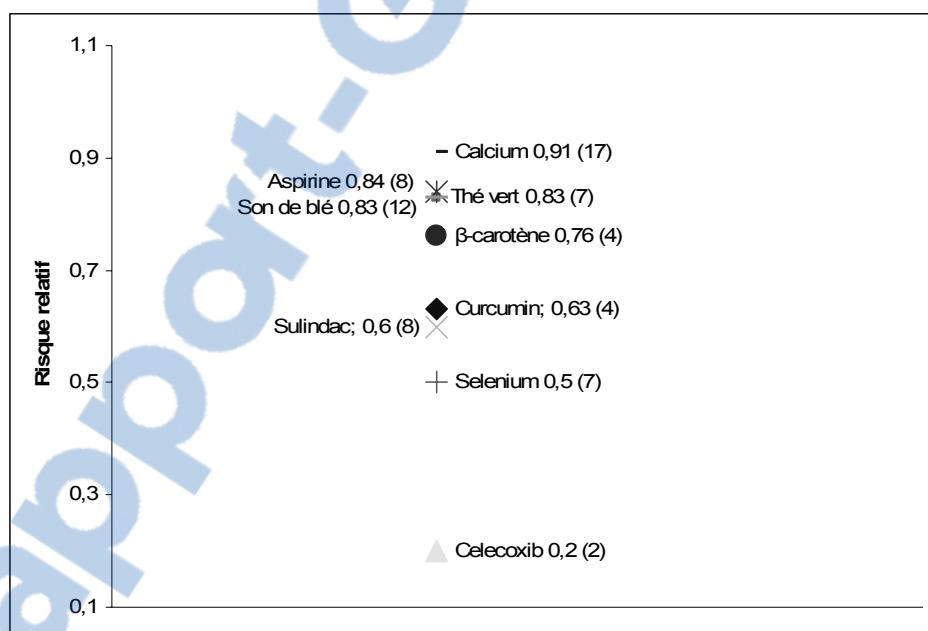
Les analyses en sous groupes révèlent également que quelque soit le critère de jugement choisi, les méta-analyses concluent à un effet significatif du thé vert (quelque soit la forme) lorsqu'il est administré aux rongeurs pendant l'initiation et la post-initiation, voire la promotion. Tandis qu'une administration uniquement pendant l'initiation ou pendant la post-initiation et/ou la promotion échoue systématiquement (mis à part pour une administration de thé vert pendant l'initiation et pour le critère de jugement ACF, cf. tabl.11.)

3-3. Comparaison avec d'autres substances chimioprotectrices.

Quelques autres substances chimioprotectrices ont été l'objet d'une méta-analyse (Corpet, 2002 et Corpet, 2005). Il est donc intéressant de comparer ces résultats avec les nôtres. Malheureusement, ces comparaisons ne seront que sommaires car seules des données d'incidences sont disponibles.

En se basant sur le critère de jugement correspondant au nombre de rongeurs porteurs de tumeurs colorectales, le thé vert possède un potentiel de chimioprévention faible comparé à d'autres substances telles que le celecoxib, le sélénium ou le sulindac. La curcumine se situe dans ce classement de bien meilleure façon avec un effet protecteur proche de celui du sulindac (cf. fig.22). Néanmoins, il est important de souligner que la valeur de risque relatif pour la curcumine est donnée pour l'incidence des adénocarcinomes et des carcinomes uniquement, alors que pour les autres agents elle inclut le recensement des adénomes.

Figure 22 : Comparaison de l'effet chimioprotecteur de différents agents sur le cancer colorectal (évalué chez les rongeurs) à partir de l'incidence.



Le nom de chaque agent est suivi du risque relatif qui lui est propre et entre parenthèses du nombre d'articles à partir desquels cette donnée a été obtenue.

Le critère de jugement utilisé pour cette comparaison est le nombre de rongeurs porteurs d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes (sauf pour la curcumine pour laquelle les adénomes sont exclus).

Les valeurs (autres que pour la curcumine et le thé vert) proviennent de la référence Corpet, 2005.

Les résultats relatifs à la curcumine étant probants, le récapitulatif des connaissances en vue d'essais chez les humains est présenté dans le chapitre suivant. Cet aspect sera abordé plus succinctement pour le thé vert.

Chapitre V : Modes d'action et perspectives d'utilisation (synthèse de données bibliographiques).

1. Modes d'action et perspectives d'utilisation de la curcumine.

2-1. Mode d'action de la curcumine.

L'effet anti-tumoral de la curcumine n'est pas encore complètement explicité. Il est présenté ici une synthèse des modes d'action potentiels de la curcumine sur la cancérogenèse.

On sait actuellement que la curcumine agirait sur principalement deux cibles :

- action de la curcumine sur NF-κB.

NF-κB est un facteur de transcription de gènes codant pour des médiateurs de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire et très impliqué dans les processus de l'angiogenèse. Une augmentation de la production de NF-κB étant fréquemment observée lors de croissance tumorale.

La régulation de NF-κB est en grande partie liée à la régulation de ses inhibiteurs. La phosphorylation et par suite la dégradation de ces inhibiteurs est sous le contrôle de l'I-κB kinase (I-KK). La curcumine agit en inhibant l'activation de l'I-KK. (Sharma, 2005).

- action de la curcumine sur les β-caténines.

Mises en évidence plus récemment, les β-caténines seraient la deuxième principale cible de la curcumine expliquant ses effets anti-tumoraux. Les modalités d'action des β-caténines ont été présentées dans la partie 3-2-1-1 du chapitre I. La curcumine diminue la quantité de β-caténines présentes dans le noyau (Thangapazham, 2006).

Par le biais de ces deux cibles, la curcumine agit sur toutes les phases de la cancérogenèse.

1-1-1. Action de la curcumine sur l'initiation (cf. fig.23).

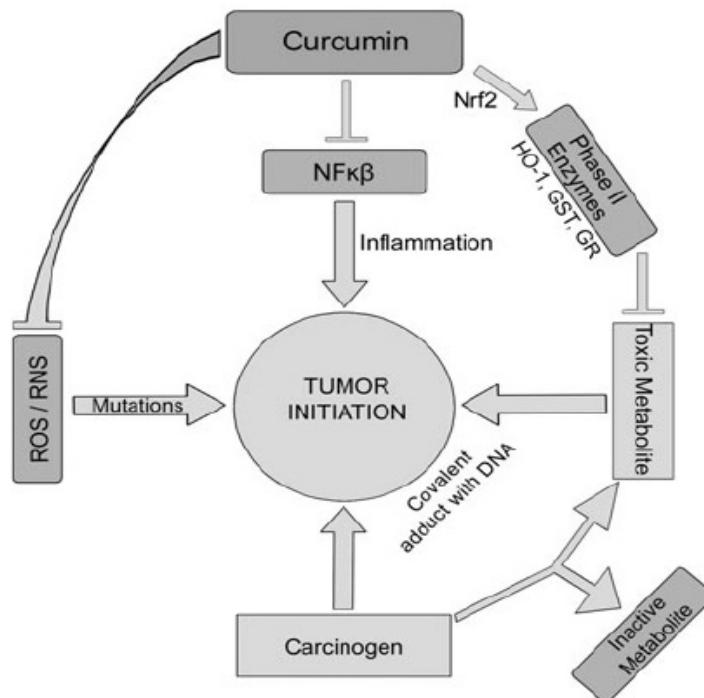
1-1-1-1. Effet sur la phase I et II du métabolisme des carcinogènes.

Les carcinogènes de l'alimentation et de l'environnement sont sujets à un métabolisme en deux phases. Le carcinogène subit tout d'abord l'action d'enzymes, en particulier du cytochrome P450, qui le transforme en un métabolite plus toxique que la molécule de départ.

Après cette première phase, les métabolites toxiques sont conjugués par des enzymes telles que la glutathione S-transferase (GST) puis excrétés. Cette phase II correspond donc à une détoxicification.

La curcumine agit sur la phase I en inhibant le cytochrome P450, donc la production de métabolites toxiques. Et elle agit sur la phase II en favorisant l'action des enzymes détoxicatrices (GST, HO-1...). (Sharma, 2005 et Thangapazham, 2006).

Figure 23 : Cibles principales de la curcumine lors de l'inhibition de l'initiation par cette dernière.



ROS : réactifs oxygénés, RNS : réactifs nitrés, Nrf2 : (NF-F2)-related factor 2, HO-1 : heme oxygenase-1, GR : glutathione reductase.

Source : Thangapazham, 2006

1-1-1-2. Rôle anti-oxydant.

Tous les réactifs oxygénés ou nitrés sont des carcinogènes potentiels pouvant initier le processus tumoral.

La curcumine possède des propriétés anti-oxydantes qui lui permettent d'inactiver les réactifs oxygénés.

De plus, *via* son action sur NF-κB, la curcumine inhibe l'induction de la Nitric Oxyde Synthetase inducible (iNOS) et prévient donc la formation de dérivés nitrés. (Sharma, 2005)

1-1-1-3. Rôle anti-inflammatoire.

La curcumine, de part son rôle sur NF-κB, diminue la production de molécules pro-inflammatoires et atténue donc ce phénomène d'inflammation chronique lorsqu'il est présent. L'inflammation chronique est reconnue comme pouvant initier la cancérogenèse. L'inflammation favorise également la promotion et la progression (Thangapazham, 2006).

1-1-2. Action de la curcumine sur la prolifération cellulaire et sur l'apoptose (cf. fig.24).

La curcumine inhibe la prolifération cellulaire, induit l'apoptose et stoppe le cycle cellulaire en phase G2/M. Les modalités sont diverses, on peut citer :

- l'arrêt en phase G2/M qui serait lié à l'action de la curcumine sur les β-caténines ;
- l'inhibition des gènes de prolifération cellulaire tels que Bcl-2, cyclin D1, Il-6, COX-2, MMP-9.

Concernant COX-2, il a été montré que cette enzyme se comportait comme un promoteur tumoral : une surexpression de COX-2 conduit à la prolifération de cellules malignes et favorise l'invasion. Il a été suggéré que l'induction de COX-2 se ferait *via* la voie NF-κB. La curcumine empêche donc l'expression de COX-2 en inhibant la voie NF-κB. Il est à noter que la curcumine n'inhibe que COX-2 et n'a pas d'effet sur COX-1, d'où l'absence d'effets secondaires des coxibs non sélectifs (Thangapazham, 2006).

- La curcumine agirait également sur d'autres voies cellulaires telles que la voie AP-1 et la voie JNK, impliquées dans la réponse cellulaire aux stimuli apoptotiques et pro-inflammatoires (Sharma, 2005 et Leu, 2002).

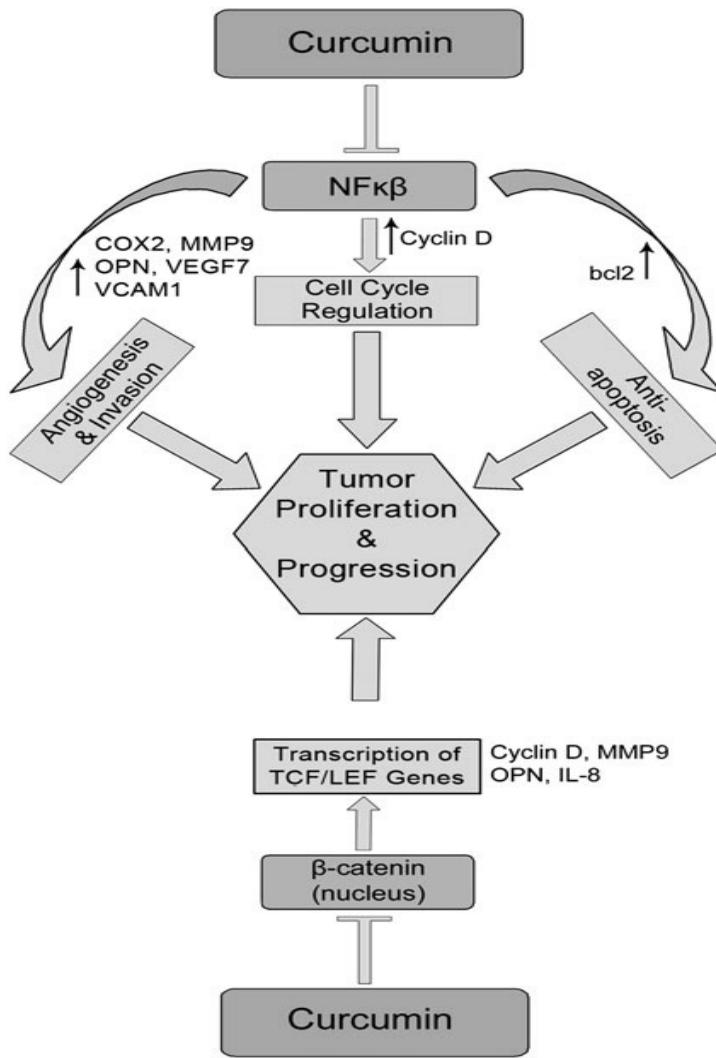
1-1-3. Rôle de la curcumine sur la progression (cf. fig.24).

Enfin il a été montré que la curcumine réduisait l'invasion et le processus métastatique.

En effet, la curcumine diminue l'expression des métalloprotéases matricielles (MMP), en particulier MMP-9, qui est connu pour jouer un rôle majeur dans l'angiogenèse tumorale. L'inhibition de l'expression de MMP-9 par la curcumine est en grande partie due à son action sur NF-κB.

La curcumine inhibe également l'expression d'autres facteurs impliqués dans l'angiogenèse tel que VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecular). (Sharma, 2005 et Thangapazham, 2006).

Figure 24 : Cibles principales de la curcumine lors de l'inhibition de la prolifération tumorale et de la progression par cette dernière.



COX : cyclooxygenase ; MMP : matrix metalloproteinase ; OPN : osteopontin ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; VCAM : vascular cell adhesion molecules ; NF κ B : nuclear factor kappa B ; TCF/LEF : T-cell factor/lymphoid enhancer factor ; IL : interleukine.

Source : Thangapazham, 2006

1-2.Mise en perspective de l'utilisation de la curcumine chez l'homme.

1-2-1. Rappel du plan de développement de molécules pour prévenir les cancers.

La recherche et le développement de molécules chimioprotectrices se font en plusieurs étapes. Ces étapes ont été développées et « officialisées » dans les rapports du National Cancer Institute des U.S.A (Kelloff, 1995).

La première étape consiste à identifier les molécules candidates au travers des études épidémiologiques publiées, des travaux de recherche fondamentale et de la littérature sur la recherche contre le cancer.

Dans la seconde étape, les molécules précédemment identifiées sont caractérisées via des tests *in vivo* et *in vitro* chez l'animal. Ces tests ont pour but d'évaluer l'efficacité de la molécule ainsi que la relation dose-effet. D'autre part ils s'intéressent à la sécurité de l'utilisation de la molécule, à savoir sa toxicité directe ainsi que sa génotoxicité potentielle et ses effets sur la reproduction (fertilité, effets tératogènes...). Enfin ils étudient la pharmacocinétique de ces molécules toujours chez les animaux.

Notre étude rentre dans le cadre de cette étape, pouvant être considérée comme un bilan des tests d'efficacité.

La troisième étape concerne des essais cliniques de la molécule chez l'homme. Ces essais se déroulent en 3 phases distinctes.

La phase I vise à caractériser la pharmacocinétique et la toxicité aiguë et chronique de la molécule chez l'homme.

Lors de la phase II, la pharmacodynamie de la molécule est étudiée. Pour ce faire, un biomarqueur reflétant l'efficacité de la molécule est évalué et la relation dose-réponse du marqueur est établie.

Enfin des essais cliniques randomisés, en double aveugle et avec placebo sont mis en place en phase III, ayant pour principal objectif de démontrer une réduction significative de l'incidence tumorale ou une augmentation significative du délai d'apparition de l'évènement tumoral.

Une fois ce plan de développement terminé, les résultats sont appliqués pour prévenir le cancer chez les populations à risque principalement.

1-2-2. Etude de la pharmacocinétique de la curcumine chez l'homme.

Les études effectuées chez les animaux ne sont pas reprises, des données existant d'ores et déjà chez l'homme.

1-2-2-1. Etude de l'absorption.

Des études chez l'homme ont montré que la biodisponibilité de la curcumine suite à une administration par voie orale était très faible.

Par exemple, lors d'une consommation journalière de 3,6 g de curcumine, les concentrations de curcumine détectées dans le sang sont proches des limites de détection (5 pmol/mL). Lors de l'administration à des doses inférieures, aucune trace de curcumine ni de ses conjugués n'est détectée dans le sang (Sharma, 2004).

Il est à noter que l'absorption de la curcumine serait augmentée par l'administration concomitante de poivre (la biodisponibilité est multipliée par 20 dans cette étude (Shoba, 1998).

1-2-2-2. Etude de la distribution.

En accord avec la très faible absorption, la distribution de la curcumine est négligeable.

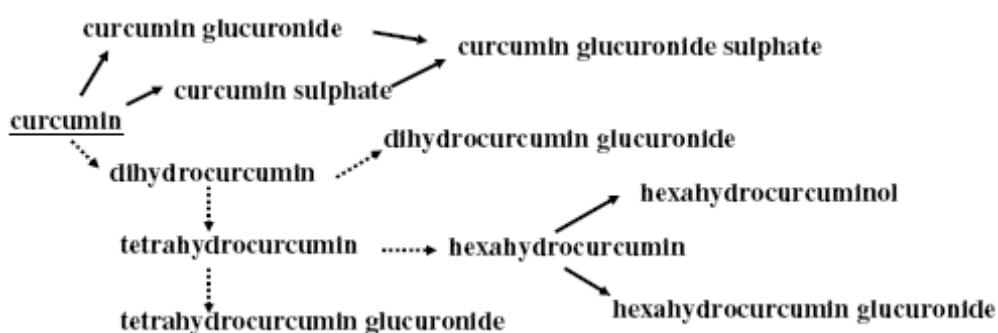
Mais la consommation journalière de 3,6 g/jour conduit à des concentrations de curcumine détectables de la molécule dans la muqueuse du côlon que ce soit dans les tissus sains ($12,7 \pm 5,7$ nmol/g) ou dans les tissus néoplasiques ($7,7 \pm 1,8$ nmol/g de tissue). (Sharma, 2005).

1-2-2-3. Métabolisme.

La curcumine serait partiellement métabolisée dans l'intestin avec particulièrement des phénomènes de sulfatation et de glucuronidation qui pourraient expliquer sa faible biodisponibilité.

La partie absorbée est quant à elle métabolisée par le foie (cf. fig.25).

Figure 25 : métabolisme de la curcumine dans le foie.



Flèches pleines : voies métaboliques démontrées dans des cultures d'hépatocytes de rats ou humains, ou dans du plasma de rat *in vivo*.

Flèches en pointillés : voies métaboliques démontrées chez la souris *in vivo*.

Source : Sharma, 2005.

1-2-2-4. Elimination.

La curcumine est sujette à une excrétion urinaire et biliaire.

1-2-3. Toxicité de la curcumine.

Dans le modèle animal, une seule étude a rapporté des effets toxiques suite à une administration de curcumine (ulcère gastrique). Mais toutes les autres études n'ont montré aucune toxicité jusqu'à des doses supérieures à 5g/kg (Sharma, 2005).

Chez l'homme, la consommation de curcuma peut attendre en Inde plusieurs grammes (3 à 6g, cf. partie 2 du chapitre II) par personne et par jour sans effet secondaire rapporté. Mais cela ne correspond qu'à une consommation journalière maximale de 240 mg de curcumine.

Dans les études cliniques humaines, seuls des cas isolés de diarrhée et de nausées ont été rapportés (Sharma, 2004). Et dans un essai clinique effectué à Taiwan, l'administration de 8 g/jour de curcumine pendant 3 mois n'a montré aucune toxicité (Cheng, 2001). Dans cette même étude, l'administration de 12 g/jour de curcumine n'a pas été possible, la quantité totale de tablettes à ingérer n'étant pas acceptable pour les patients.

1-2-4. Etapes futures

L'étape suivante dans le plan de développement de la curcumine comme substance chimioprotectrice est la mise au point d'un biomarqueur reflétant l'efficacité de la curcumine. Plusieurs ont déjà été testés mais sans résultat satisfaisant.

Parmi ceux-ci, l'activité lymphocytaire de la glutathione-S-peroxydase (GST, cf. partie 1-1-1-1 du chapitre V) semble être un biomarqueur inconstant suivant les patients et inadapté à l'utilisation de fortes doses de curcumine. (Sharma, 2004).

Les taux leucocytaires de l'adduit à l'ADN M₁G ont également été testés, mais les résultats montrent qu'ils ne sont pas affectés par la consommation de curcumine (Sharma, 2004). Alors que la curcumine diminue les taux de M₁G dans les tissus colorectaux malins. (Garcea, 2005) Cette dernière mesure est difficilement accessible, ayant été obtenue après la résection des tumeurs malignes colorectales. Son utilisation en tant que biomarqueur apparaît donc complexe.

Enfin ont été étudiées les concentrations de prostaglandine E2 (PGE2) sur sang total (après incubation de 24h en présence de lipopolysaccharides) comme indicateur de l'activité de l'enzyme COX-2. Elles apparaissent comme les plus pertinentes en tant que biomarqueur, la

consommation de curcumine diminuant ces concentrations de PGE2. Mais ces diminutions sont inconstantes, n'ont été obtenues qu'avec de fortes doses de curcumine (3,6 g/jour) et aucune relation dose-effet n'a pu être établie. (Sharma, 2005)

La validation d'un biomarqueur permettant d'évaluer l'efficacité de la curcumine sur la cancérogenèse colorectale reste donc inachevée et est indispensable avant d'envisager de passer à la phase III clinique du plan de développement.

2. Modes d'action et perspectives d'utilisation du thé vert.

Les modes d'action des catéchines du thé vert et de l'EGCG en particulier sur la cancérogenèse ont été très étudiés. Leur réel effet n'ayant pas été pleinement confirmé dans notre étude, nous ne les évoquerons que brièvement avant de récapituler les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la toxicité du thé vert.

2-1.Mode d'action.

Les catéchines du thé vert seraient capables de moduler la croissance cellulaire en arrêtant le cycle cellulaire ou en induisant l'apoptose. Ceci s'effectuerait *via* la capacité de ces polyphénols à augmenter l'activité de la protéine P53 (cf. paragraphe 2-2-3-1 du chapitre I) et à inhiber le facteur de transcription AP-1.

Les catéchines agiraient également sur l'initiation du phénomène carcinogénétique, en inhibant les enzymes de phase I et en induisant les enzymes de phase II. (Chung, 2003).

L'EGCG inhiberait en particulier l'angiogenèse tumorale et le processus métastatique via l'inhibition des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (Cao, 1999), des métalloprotéases matricielles et de l'enzyme uPA (urokinase-plasminogen activateur). L'EGCG influerait également sur le contrôle de la prolifération cellulaire en inhibant les voies de NF-κB, des MAP kinases (Mitogen-Activated Protein kinase), du facteur de transcription AP-1, la voie de la phospho-inositide 3 kinase-Akt (PI3K/Akt) et en diminuant l'activité de la tyrosine kinase de l'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor). (Guo, 2006 et Khan, 2006).

2-2.Perspectives d'utilisation du thé vert.

2-2-1. Etude de la pharmacocinétique.

2-2-1-1. Etude de l'absorption.

L'absorption des catéchines du thé vert est faible. Suite à l'administration orale d'une dose de 1,0g/m² de thé vert trois fois par jour sur plusieurs semaines, les concentrations plasmatiques d'EGCG libre mesurées sont de l'ordre de 35 à 55 ng/mL. Ces pics de concentration sont obtenus 1 à 3 heures après l'administration et aucun phénomène d'accumulation n'est observé après 8 semaines de traitement. (Pisters, 2001)

2-2-1-2. Etude de la distribution.

Les catéchines se conjuguent dans le plasma sanguin avec des glucuronides et des sulfates principalement. Deux tiers de l'épigallocatéchine (EGC) et de l'épicatéchine (EC) sont présents dans le sang sous forme conjuguée tandis que 77 % de l'EGCG est présent sous forme libre.

Il est à souligner que des quantités substantielles de catéchines ont été détectées dans la muqueuse du côlon chez des patients ayant consommé du thé 12 h auparavant. (Yang, 2002)

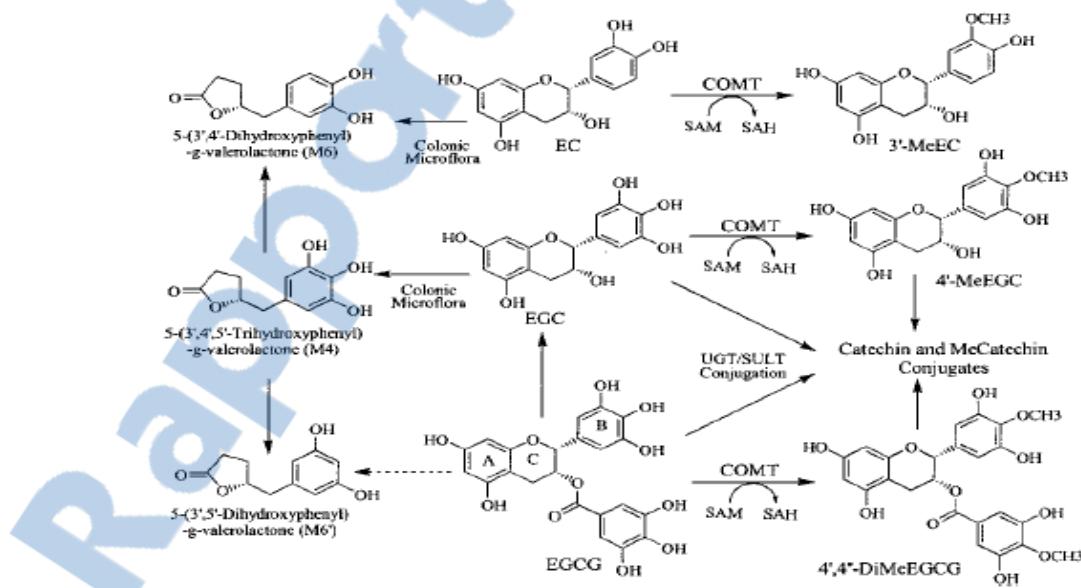
2-2-1-3. Etude du métabolisme.

Le métabolisme des catéchines est particulièrement complexe (cf. fig.26).

Il est à noter que l'enzyme COMT (Catechol-O-methyltransferase) est codée par un allèle COMT polymorphique avec une forme codant pour une enzyme ayant une activité augmentée. Le métabolisme des catéchines est donc plus ou moins efficace selon les individus.

Il faut également préciser que la dégradation de l'EGCG en EGC puis EC a lieu dans les intestins et que le 4',4''-DiMeEGCG conjugué est le métabolite majeur (Lambert, 2003).

Figure 26 : Métabolisme des catéchines du thé vert.



Source : Lambert, 2003.

2-2-1-4. Etude de l'élimination.

La demi vie de l'EGCG dans le sang est plus importante que celle des autres catéchines avec une valeur de 5 à 5,5 h contre 2,5 à 3,5 h pour l'EGC et l'EC.

L'élimination de l'EGC et de l'EC se fait principalement par voie urinaire sous forme conjuguée ; 90 % de l'élimination se faisant en moins de 8 h (Yang, 2000). L'EGCG est lui majoritairement éliminé par la bile (Lambert, 2003, données chez le rat).

2-2-2. Toxicité du thé vert.

Une étude clinique de phase I a étudié la dose maximale tolérée et la toxicité d'une administration orale d'extraits de thé vert. Elle a démontré que la prise d'une dose équivalente à 7-8 tasses de thé japonaises, à savoir 120 mL (soit 1,0 g/m²) trois fois par jour pendant 6 mois était sans risque. Néanmoins une telle dose peut produire des effets secondaires comme des problèmes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées, flatulences...) ou des problèmes d'agitation et d'insomnies. Ces effets ont été attribués aux 7 % de caféine présents dans le thé vert utilisé.

La dose maximale tolérée dans cette étude a été estimée à quatre fois supérieure à celle employée. (Pisters, 2001)

2-2-3. Essais cliniques chez des patients atteints de cancers.

Aucun essai clinique de prévention n'a été effectué chez l'homme. Mais le potentiel curatif du thé vert sur des patients atteints de cancer déclaré a déjà été analysé sur différentes localisations tumorales (mais jamais sur le cancer colorectal).

Ainsi, deux études menées respectivement chez des patients atteints de cancer du poumon (Laurie, 2005) et chez des patients atteints de cancer de la prostate (Jatoi, 2003) ont montré l'inefficacité du thé vert sur des cancers de stade avancé. Seule une étude menée chez des patientes atteintes de cancer du sein de stade I et II a mis en évidence un taux de récidive inférieur chez les patientes consommant plus de 4 tasses de thé par jour (Fujiki, 1999). Ce manque d'efficacité *in vivo* peut s'expliquer par le fait que les propriétés anti-cancéreuses prometteuses détaillées dans les modes d'action ont été obtenues avec des concentrations en catéchines bien supérieures à celles observées *in vivo* dans du plasma humain. Néanmoins, il est possible que de telles concentrations soient atteignables dans le cadre de cancers gastro-intestinaux. (Lambert, 2003).

En relation avec ces essais cliniques peu probants, la perspective la plus proche est l'utilisation du thé vert et en particulier de l'EGCG en association. En effet, il a été montré que l'EGCG permettait de potentialiser les propriétés anti-cancéreuses de molécules telles que la dacarbazine, le tamoxifène, l'adriamycine ou la doxorubicine (Guo, 2006).

Conclusion.

Face à des études aux résultats bien souvent contradictoires, notre travail permet de statuer sur le potentiel effet chimioprotecteur de la curcumine et du thé vert sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs.

Il démontre que la curcumine possède un réel effet protecteur et qu'il est souhaitable que la phase de recherche clinique chez l'homme se poursuive.

Les résultats du thé vert sont eux plus contrastés en fonction du critère de jugement envisagé. Néanmoins, il en ressort d'une part que l'effet chimioprotecteur du thé vert ne semble pas uniquement dû à ses catéchines, même si le rôle de l'EGCG reste à préciser. La caféine et les 15 % de polyphénols non identifiés pourraient également avoir leur importance. D'autre part, si suite à cette méta-analyse l'effet chimioprotecteur du thé vert reste discutable, il est de toute façon inférieur à celui de la curcumine. En replaçant cette étude dans le cadre général de la recherche et du développement de molécules chimioprotectrices, les résultats du thé vert sont insuffisants en comparaison avec d'autres substances. Il n'apparaît donc pas souhaitable de faire des études cliniques de prévention du cancer colorectal chez l'homme pour le thé vert. Et il est préférable de privilégier le développement de molécules aux résultats chez les rongeurs autrement plus prometteurs.

La curcumine et les catéchines du thé vert ne sont pas les seuls polyphénols dont les propriétés chimioprotectrices ont été étudiées. La quercétine, l'entérodiol de l'huile de lin, la génistéine du soja et le resvératrol du vin rouge sont l'objet de suffisamment de publications pour être sujets à une méta-analyse. Ce n'est pas le cas de l'hespérétine des agrumes et des cyanidines, le nombre d'articles les concernant étant trop restreint.

A ce propos, nous pourrions déplorer que si les méta-analyses sur les études épidémiologiques pullulent, il en va autrement des méta-analyses d'études effectuées sur les rongeurs. Or cette technique reste la meilleure façon d'utiliser pleinement les données animales disponibles et sa généralisation permettrait de comparer rationnellement l'efficacité des différentes substances chimioprotectrices.

Enfin, il est bon de rappeler que, si ces dernières années ont vu une nette avancée en matière de détection précoce, de diagnostic et de traitement, le plus grand espoir en matière de combat contre le cancer réside sans aucun doute dans sa prévention.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr CLAUZURE, Cédric, François, René

a été admis(e) sur concours en : 2002

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 14 juin 2007

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Denis CORPET, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

Mr CLAUZURE, Cédric, François, René

intitulée :

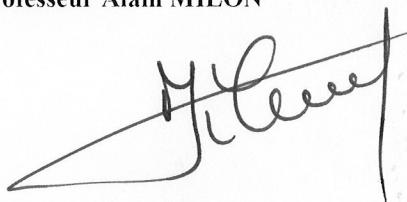
Méta-analyses des effets chimioprotecteurs de la curcumine et du thé vert sur la Cancérogenèse colorectale chez les rongeurs

Vu :

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Denis CORPET



Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :

Le Président de la thèse :
Professeur Roland BUGAT



Vu le : 21 NOV. 2007

Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU



Références bibliographiques

Aggarwal B.B., Kumar A., Aggarwal M.S. et al. Curcumin derived from turmeric (*Curcuma longa*): a spice for all seasons. In: Bagchi D., Preuss H.G. Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention, Informa Healthcare, 2004, 349-87.

Aouba A., Péquignot F., Le Toullec A. et al. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *BEH thématique*, 2007 sept. 18, 35-36, 308-14.

Arab L., Il'yasova D. The epidemiology of tea consumption and colorectal cancer incidence. *J. Nutr.*, 2003, **133** (suppl), 3310S-18S.

Arts I.C., Jacobs D.R.Jr, Gross M. et al. Dietary catechins and cancer incidence among postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control.*, 2002 May, **13**, 4, 373-82.

Arts I.C.W. and Hollman P.C.H. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.*, 2005; **81**(suppl), 317S-25S.

Boone C.W., Steele V.E., Kelloff G.J. Screening for chemopreventive (anticarcinogenic) compounds in rodents. *Mutat Res.*, 1992 Jun, **267**, 2, 251-5.

Boyle P., Zaridze D.G., Smans M. Descriptive epidemiology of colorectal cancer. *Int J Cancer*, 1985; **36**, 9-18.

Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology*, 2005, **16**, 481-88.

Caderni G., De Filippo C., Luceri C. et al. Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats. *Carcinogenesis*., 2000 Nov, **21**, 11, 1965-9.

Cao Y., Cao R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*, 1999 April 1, **398**, 381.

Challa A., Rao D.R., Reddy B.S. Interactive suppression of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon by phytic acid and green tea. *Carcinogenesis*., 1997 Oct, **18**, 10, 2023-6.

Cheng A.L., Hsu C.H., Lin J.K., et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.*, 2001, **21**, 2895-900.

Chung F.L., Schwartz J., Herzog C.R. et al. Tea and cancer prevention: studies in animals and humans. *J Nutr.*, 2003 Oct, **133**, 10, 3268S-3274S.

Collett G.P., Robson C.N., Mathers J.C. Curcumin modifies Apc(min) apoptosis resistance and inhibits 2-amino 1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc(min) mice. *Carcinogenesis*., 2001 May, **22**, 5, 821-5.

Corpet D.E., Tache S. Most effective colon cancer chemopreventive agents in rats: a systematic review of aberrant crypt foci and tumor data, ranked by potency. *Nutr Cancer.*, 2002, **43**, 1, 1-21

Corpet D.E., Fabre P. How good are rodent models of carcinogenesis in predicting efficacy in humans? Systematic review and meta-analysis of colon tumour chemoprevention in rats, mice and men. *Eur J Cancer.*, 2005 Sep, **41**, 13, 1911-22.

Cucherat M., Boissel J.P., Leizorovicz A. Manuel pratique de mété-analyse des essais thérapeutiques. Adresse URL : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>, sept. 1997, mis à jour le 23 nov. 2002.

Davies M.J., Bowey E.A., Adlercreutz H. et al. Effects of soy or rye supplementation of high-fat diets on colon tumour development in azoxymethane-treated rats. *Carcinogenesis.*, 1999 Jun, **20**, 6, 927-31.

Devasena T., Rajasekaran K.N., Gunasekaran G. et al. Anticarcinogenic effect of bis-1,7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-dien-3,5-dione a curcumin analog on DMH-induced colon cancer model. *Pharmalogical Research*, 2003, **47**, 133-140.

Devasena T., Menon V.P., Rajasekharan K.N. Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced circulatory oxidative stress by bis-1,7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione during colon carcinogenesis. *Pharmacol Rep.*, 2006 Mar-Apr, **58**, 2, 229-35.

Doll R., Peto R. The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.*, 1981; **66**, 1191-308.

Fearon E.R., and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990, **61**, 759-67.

Finley J.W. Proposed criteria for assessing the efficacy of cancer reduction by plant foods enriched in carotenoids, glucosinolates, polyphenols and selenocompounds. *Annals of Botany*, 2005, **95**, 1075-96.

Fujiki H. Two stages of cancer prevention with green tea. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 1999 Nov, **125**, 11, 589-97.

Garcea G., Berry D.P., Jones D.J.L. et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidem Biomar Prevent*, 2005, **14**, 120-25.

Giovannuci E., Willett W.C. Dietary factors and risks of colon cancer. *Ann Med*, 1994, **26**, 443-52.

Guo S., Sonenschein G.E. Green tea polyphenols and cancer prevention. In : Kaput J., Rodriguez R. Nutritional genomics. Hoboken NJ : Wiley and Sons, 2006, 177-206.

Gupta B., Kulshrestha C.K., Sristava R.K. et al. Mechanisms of curcumin induced gastric ulcer in rats. *Indian J Med Res.*, 1980, **71**, 806-14.

Hadengue B. Influence des constituants du cognac sur la cancérogenèse colique chimiquement induite chez le rat. Th. : Med.vet. : Toulouse : 2002-TOU 3, 4157.

Haenszel W., Kurihara M. Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 1968; **40**, 43-68.

Hirose M., Hoshiya T., Akagi K. et al. Effects of green tea catechins in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, 1993 Aug, **14**, 8, 1549-53.

Hirose M., Hoshiya T., Mizoguchi Y. et al. Green tea catechins enhance tumor development in the colon without effects in the lung or thyroid after pretreatment with 1,2-Dimethylhydrazine or 2,2'-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine in male F344 rats. *Cancer Lett.*, 2001 Jul 10, **168**, 1, 23-9.

Hirose M., Yamaguchi T., Mizoguchi Y. et al. Lack of inhibitory effects of green tea catechins in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat intestinal carcinogenesis model: comparison of the different formulations, administration routes and doses. *Cancer Lett.*, 2002 Dec 15, **188**, 1-2, 163-70.

Hirvonen T., Virtamo J., Korhonen P. et al. Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control*, 2001 Nov, **12**, 9, 789-96.

Huang M.T., Deschner E.E., Newmark H.L. et al. Effect of dietary curcumin and ascorbyl palmitate on azoxymethanol-induced colonic epithelial cell proliferation and focal areas of dysplasia. *Cancer Lett.*, 1992 Jun 15, **64**, 2, 117-21.

Huang M.T., Lou Y.R., Ma W. et al. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res.*, 1994 Nov 15, **54**, 22, 5841-7.

IARC. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. IARC Working Group Reports, vol.3. Adresse URL : http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/cancer_13_09_07_gb.pdf, 2007, 275 p.

Ireson C.R., Jones D.J.L., Orr S. et al. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2002 Jan, **11**, 1, 105-11.

Issa AY, Volate SR, Muga SJ et al. Green tea selectively targets initial stages of intestinal carcinogenesis in the AOM-ApcMin mouse model. *Carcinogenesis*. 2007 Jul 17..

Janssen K.P., el-Marjou F., Pinto D. et al. Targeted expression of oncogenic K-ras in intestinal epithelium causes spontaneous tumorigenesis in mice. *Gastroenterology*, 2002 Aug, **123**, 2, 492-504.

Jass J.R., Baker K., Zlobec I. et al. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology*, 2006 Aug, **49**, 2, 121-31.

Jatoi A., Ellison N., Burch P.A. et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer.*, 2003 Mar 15, **97**, 6, 1442-6.

Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007, **57**, 43-66.

Jia X.D., Han C. Chemoprevention of tea on colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in Wistar rats. *World J Gastroenterol.*, 2000 Oct, **6**, 5, 699-703.

Jia X, Han C. Effects of green tea on colonic aberrant crypt foci and proliferative indexes in rats. *Nutr Cancer.*, 2001, **39**, 2, 239-43.

Ju J., Liu Y., Hong J. et al. Effects of green tea and high-fat diet on arachidonic acid metabolism and aberrant crypt foci formation in an azoxymethane-induced colon carcinogenesis mouse model. *Nutr Cancer.*, 2003, **46**, 2, 172-8.

Ju J., Hong J., Zhou J.N. et al. Inhibition of intestinal tumorigenesis in Apcmin/+ mice by (-)-epigallocatechin-3-gallate, the major catechin in green tea. *Cancer Res.*, 2005 Nov 15, **65**, 22, 10623-31.

Kan H., Onda M., Tanaka N. et al. Effect of green tea polyphenol fraction on 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colorectal carcinogenesis in the rat. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.*, 1996 Apr, **63**, 2, 106-16.

Kawamori T., Lubet R., Steele V.E. et al. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res.*, 1999 Feb 1, **59**, 3, 597-601.

Kelloff G.J., Johnson J.R., Crowell J.A. et al. Approaches to the development and marketing approval of drugs that prevent cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 1995 Jan-Feb, **4**, 1, 1-10.

Khan N., Afaq F., Saleem M. et al. Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.*, 2006 Mar 1, **66**, 5, 2500-5.

Kim J.M., Araki S., Kim D.J. et al. Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. *Carcinogenesis.*, 1998 Jan, **19**, 1, 81-5.

Kim H.S., Jeong-Sang Lee, Tae-Young Oh et al. Chemopreventive effects of curcumin on azoxymethane-initiated and dextran sulfate sodium-promoted mouse colon carcinogenesis. *Proc Amer Assoc Cancer Res.*, 2006, **47**, Abstract 2275.

Kinzler W.K., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.*, 1996 Oct 18, **87**, 2, 159-70.

Kirana C., McIntosh G.H., Record I.R. et al. Antitumor activity of extract of Zingiber aromaticum and its bioactive sesquiterpenoid zerumbone. *Nutr Cancer.*, 2003, **45**, 2, 218-25.

Knek P., Kumpulainen J., Jarvinen R. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.*, 2002 Sep, **76**, 3, 560-8.

Kwon Y., Malik M., Magnuson B.A. Inhibition of colonic aberrant crypt foci by curcumin in rats is affected by age. *Nutr Cancer.*, 2004, **48**, 1, 37-43.

Kwon Y., Magnuson B.A. Effect of azoxymethane and curcumin on transcriptional levels of cyclooxygenase-1 and -2 during initiation of colon carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.*, 2007 Jan, **42**, 1, 72-80.

Lambert J.D., Yang C.S. Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. *J Nutr.*, 2003 Oct, **133**(suppl.), 10, 3262S-3267S.

Laurie S.A., Miller V.A., Grant S.C. et al. Phase I study of green tea extract in patients with advanced lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2005 Jan, **55**, 1, 33-8.

Leu T.H., Maa M.C. The molecular mechanisms for the antitumorigenic effect of curcumin. *Curr Med Chem Anticancer Agents.*, 2002 May, **2**, 3, 357-70.

Lou Y.R., Lu Y.P., Xie J.G. et al. Effects of oral administration of tea, decaffeinated tea, and caffeine on the formation and growth of tumors in high-risk SKH-1 mice previously treated with ultraviolet B light. *Nutr Cancer.*, 1999, **33**, 2, 146-53.

Mahmoud N.N., Carothers A.M., Grunberger D. et al. Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis.*, 2000 May, **21**, 5, 921-7.

Metz N., Lobstein A., Schneider Y. et al. Suppression of azoxymethane-induced preneoplastic lesions and inhibition of cyclooxygenase-2 activity in the colonic mucosa of rats drinking a crude green tea extract. *Nutr Cancer.*, 2000, **38**, 1, 60-4.

Michels K.B., Willett W.C., Fuchs C.S. et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 2005 Feb 16, **97**, 4, 282-92

Mukhtar H., Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr.*, 2000; **71**(suppl), 1698S-1702S.

Narisawa T., Fukaura Y. A very low dose of green tea polyphenols in drinking water prevents N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn J Cancer Res.*, 1993 Oct, **84**, 10, 1007-9.

Nomoto H., Iigo M., Hamada H. et al. Chemoprevention of colorectal cancer by grape seed proanthocyanidin is accompanied by a decrease in proliferation and increase in apoptosis. *Nutr Cancer.*, 2004, **49**, 1, 81-8.

Norat T., Lukanova A., Ferrari P. et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.*, 2002 Mar 10, **98**, 2, 241-56.

Ohishi T., Kishimoto Y., Miura N. et al. Synergistic effects of (-)-epigallocatechin gallate with sulindac against colon carcinogenesis of rats treated with azoxymethane. *Cancer Lett.*, 2002 Mar 8, 177, 1, 49-56.

Orner G.A., Dashwood W.M., Blum C.A. et al. Response of Apc(min) and A33 (delta N beta-cat) mutant mice to treatment with tea, sulindac, and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Mutat Res.*, 2002 Sep 30, **506-507**, 121-7.

Pan H., Wu J., Zheng S. Inhibition of colorectal carcinoma induced by 1, 2-dimethylhydrazine in mice with tea polyphenols. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.*, 1995 Nov, **29**, 6, 356-9.

Pereira M.A., Grubbs C.J., Barnes L.H. et al. Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary cancer in rats. *Carcinogenesis.*, 1996 Jun, **17**, 6, 1305-11.

Perkins S., Clarke A.R., Steward W. et al. Age-related difference in susceptibility of Apc(Min $^{+/-}$) mice towards the chemopreventive efficacy of dietary aspirin and curcumin. *Br J Cancer.*, 2003 May 6, **88**, 9, 1480-3.

Pisters K.M., Newman R.A., Coldman B. et al. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol.*, 2001 Mar 15, **19**, 6, 1830-8.

Pitot H.C., Hikita H., Dragan Y. et al. Review article : the stages of gastrointestinal carcinogenesis – application of rodents models to human disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2000 Apr, **14**, Suppl 1, 153-60.

Pound P., Ebrahim S., Sandercock P. et al. Where is the evidence that animal research benefits humans? *Br Med J*, 2004, **328**, 7438, 514-17.

Pretlow P.T., Barrow B.J., Ashton W.S. et al. Aberrant crypts : putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer research*, 1991 march 1, **51**, 1564-67.

Rafter J., Govers M., Martel P. et al. PASSCLAIM-diet-related cancer. *Eur J Nutr.*, 2004 Jun, **43** (Suppl 2), II47-II84.

Raymond Letron I. Cancérologie générale et appliquée. Polycopiés de l'ENVT, 2004-2005.

Rao C.V., Simi B., Reddy B.S. Inhibition by dietary curcumin of azoxymethane-induced ornithine decarboxylase, tyrosine protein kinase, arachidonic acid metabolism and aberrant crypt foci formation in the rat colon. *Carcinogenesis.*, 1993 Nov, **14**, 11, 2219-25.

Rao C.V., Rivenson A., Simi B. et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res.*, 1995 Jan 15, **55**, 2, 259-66.

Rao C.V., Kawamori T., Hamid R. et al. Chemoprevention of colonic aberrant crypt foci by an inducible nitric oxide synthase-selective inhibitor. *Carcinogenesis.*, 1999 Apr, **20**, 4, 641-4.

Remontet L., Buemi A., Velten M. et al. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Site internet de l'InVS. Mise à jour le 21 octobre 2003. Adresse URL : http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/2003

Réseau NACRe. Alimentation, nutrition et cancer : vérités, hypothèses et idées fausses. Collection du PNNS, 2003, 57p.

Réseau NACRe et World Cancer Research Fund. Alimentation, nutrition et prévention des cancers, une perspective mondiale : application au contexte français. Ed. WCRF International et Réseau NACRe, 2002, 36p.

Ringman J.M., Frautschy S.A., Cole G.M. et al. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.*, 2005 Apr, **2**, 2, 131-6.

Samaha H.S., Kelloff G.J., Steele V. et al. Modulation of apoptosis by sulindac, curcumin, phenylethyl-3-methylcaffeate, and 6-phenylhexyl isothiocyanate: apoptotic index as a biomarker in colon cancer chemoprevention and promotion. *Cancer Res.*, 1997 Apr 1, **57**, 7, 1301-5.

Sanders C.L. Prevention and therapy of cancer and other common diseases: alternative and traditional approaches [en ligne]. Adresse URL : <http://www.gailsbooks.com/contents.htm>, mis à jour en 2003.

Scalbert A., Williamson G. Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. *J. Nutr.*, 2000, **130** (suppl), 2073S—85S.

Sharma R.A., Euden S.A., Platton S.L. et al. Phase I clinical trial of oral curcumin : biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res.*, 2004 Oct 15, **10**, 20, 6847-54.

Sharma R.A., Gescher A.J., Steward W.P. Curcumin : the story so far. *Eur J Cancer*. 2005; **41**, 13, 1955-68.

Shoba G., Joy D., Joseph T. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.*, 1998, **64**, 353-56.

Shpitz B., Giladi N., Sagiv E. et al. Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in a rat model. *Digestion.*, 2006, **74**, 3-4, 140-4.

Sinha R., Anderson D.E., McDonald S.S. et al. Cancer risk and diet in India. *J Postgrad Med*, 2003, **49**, 222-28.

Smith G., Carey A.F., Beattie J. et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53-alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002 Jul 9, **99**, 14, 9433-8.

Steele V.E., Moon R.C., Lubet R.A. et al. Preclinical efficacy evaluation of potential chemopreventive agents in animal carcinogenesis models: methods and results from the NCI chemoprevention drug development program. *J Cell Biochem.*, 1994, **20** (suppl.), 32-54.

Steele V.E., Bagheri D., Balentine D.A. et al. Preclinical efficacy studies of green and black tea extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 1999 Apr, **220**, 4, 210-2.

Suganuma M., Ohkura Y., Okabe S. et al. Combination cancer chemoprevention with green tea extract and sulindac shown in intestinal tumor formation in Min mice. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2001 Jan, **127**, 1, 69-72.

Sun C., Yuan J.M., Koh W.P. et al. Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis*, 2006, **27**, 7, 1301–9.

Takayama T., Miyanishi K., Hayashi T. et al. Colorectal cancer : genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol.*, 2006 Mar, **41**, 3, 185-92.

Tavani A, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum: a review of epidemiological studies, 1990-2003. *Cancer Causes Control.*, 2004 Oct, **15**, 8, 743-57.

Thangapazham R.L., Sharma A., Maheshwari R.K. Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin. *AAPS J.*, 2006 Jul 7, **8**, 3, E443-9.

Volate S.R., Davenport D.M., Muga S.J. et al. Modulation of aberrant crypt foci and apoptosis by dietary herbal supplements (quercetin, curcumin, silymarin, ginseng and rutin). *Carcinogenesis.*, 2005 Aug, **26**, 8, 1450-6.

Wang Z.Y., Huang M.T., Lou Y.R. et al. Inhibitory effects of black tea, green tea, decaffeinated black tea, and decaffeinated green tea on ultraviolet B light-induced skin carcinogenesis in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated SKH-1 mice. *Cancer Res.*, 1994 Jul 1, **54**, 13, 3428-35.

Wargovich M.J., Chen C.D., Jimenez A. et al. Aberrant crypts as a biomarker for colon cancer: evaluation of potential chemopreventive agents in the rat. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 1996 May, **5**, 5, 355-60.

Wargovich M.J., Jimenez A., McKee K. et al. Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis.*, 2000 Jun, **21**, 6, 1149-55.

WCRF, AICR. Nutrition and the prevention of cancer, a global perspective. Menasha, USA : Banta Book Group, 1997, 670p.

Weisburger J.H., Rivenson A., Garr K. et al. Tea, or tea and milk, inhibit mammary gland and colon carcinogenesis in rats. *Cancer Lett.*, 1997 Mar 19, **114**, 1-2, 323-7.

Weisburger J.H., Rivenson A., Aliaga C. Effect of tea extract, polyphenols, and epigallocatechin gallate on azoxymethane-induced colon cancer. *P.S.E.B.M.*, 1998 Jan, **217**, 1, 104-8.

Wijnands M.V.W., van Erk M.J., Doornbos R.P. Do aberrant crypt foci have predictive value for the occurrence of colorectal tumors? Potential of gene expression profiling in tumours. *Food chem. Toxicol.*, 2004, **42**, 10, 1629-39.

Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med.*, 1990 Dec 13, **323**, 24, 1664-72.

Winter H., Cheng K.K., Cummins C. et al. Cancer incidence in the south Asian population of England (1990-92). *Br J Cancer.*, 1999 Feb, **79**, 3-4, 645-54.

Xu G., Huang W., Zhang W.M. et al. Effects of combined use of curcumin and catechin on cyclooxygenase-2 mRNA expression in dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.*, 2005 Jan, **25**, 1, 48-52.

Xu M., Bailey A.C., Hernaez J.F., Taoka C.R. et al. Protection by green tea, black tea, and indole-3-carbinol against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced DNA adducts and colonic aberrant crypts in the F344 rat. *Carcinogenesis.*, 1996 Jul, **17**, 7, 1429-34.

Yamane T., Hagiwara N., Tateishi M. et al. Inhibition of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rat by green tea polyphenol fraction. *Jpn J Cancer Res.*, 1991 Dec, **82**, 12, 1336-9.

Yamane T., Nakatani H., Kikuoka N. et al. Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer.*, 1996 Apr 15, **77**, 8 Suppl, 1662-7.

Yang C.S., Landau J.M. Effects of tea consumption on nutrition and health. *J Nutr.*, 2000 Oct, **130**, 10, 2409-12.

Yin P, Zhao J, Cheng S et al. Experimental studies of the inhibitory effects of green tea catechin on mice large intestinal cancers induced by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett.* 1994 Apr 29, **79**, 1, 33-8.

Annexe 1 : Récapitulatif des études utilisées dans la mét-a-analyse : effet chimioprotecteur de la curcumine sur la cancérogenèse colorectale (critère de jugement : ACF/rats)

Articles	Carcinogène	Stade	Rongeurs	Curcumine	N (Control)	N (Curcumine)	Résultats (Control)	Résultats (Curcumine)	SD (Control)	SD (Curcumine)
Huang, 1992	AOM	I	souris	2 %	6	6	2,5	2,5	1,0	0,6
Rao, 1993	AOM	I/PI	F344 rats	0,2 %	12	12	53,5	53,5	25	20
Wargovitch, 1996	AOM	I	F344 rats	0,8 % 1,6 %	10	10	78	76	8	9
Kim, 1998	DMH	I/PI/Pr	souris	0,5 % THC 0,5 % THC 0,2 %	19	14	63,3	53,3	19,4	10,2
Rao, 1999	AOM	I/PI	F344 rats	0,2 %	12	12	114	68	10,1	17,7
Kirana, 2003	AOM	I/PI	SD rats	0,2 % 0,03 %	14	14	268	201	14,2	13,4
Wijnands, 2004	AOM	I	F344 rats	0,2 %	5	5	46	29	7	6,8
		I/PI I/PI/Pr			5	5	20	24	3	3
Volate, 2005	AOM	I/PI	F344 rats	0,8 % 1,6 %	10	10	184	89	15	11
		I/PI			9	9	33	34	8	8
Kwon, 2006	AOM	I/PI Y m o	F344 rats	0,6 %	6	6	100	49	23,5	6,2
					6	6	76	78	13,6	11,1
Shpitza, 2006	DMH	I/PI	F344 rats	0,6 %	8	8	64,2	39,1	3,4	5,4
Kwon, 2007	AOM	I/PI m	F344 rats	0,6 %	18	19	244	204	18,2	12,6

N = Nombre d'animaux dans le groupe d'étude

SD = Standard déviation

Stade : I = Initiation, PI = Post-initiation, Pr = Promotion

Y = rats jeunes (6 sem), m = rats d'âge moyen (12 mois), o = rats âgés (22 mois)

Rq : Sauf mention contraire (cf. ci-dessus), il s'agit de rats jeunes

Annexe 2 : Récapitulatif des études utilisées dans la mét-a-analyse : effet chimioprotecteur de la curcumine sur la cancérogenèse colorectale (critère de jugement : nombre d'animaux porteurs d'adénocarcinomes/carcinomes**).**

Articles	Carcinogène	Stade	Rongeurs	Curcumine	N (Control)	N (Curcumine)	Résultats (Control)	Résultats (Curcumine)
Huang, 1994	AOM	I/PI/Pr	souris	0,5 % 2 % 4 % 2 % 2 % 2 % (pure)	56	36 34 38 46 33 29	22	8
		1 PI/Pr I/PI/Pr						0 6 4 8 4
Rao, 1995	AOM	I/PI/Pr	F344 rats	0,2 %	36	30	29	12
Pereira, 1996	AOM	I/PI/Pr	F344 rats	0,8 % 1,6 %	36	36	2	6
Kawamori, 1999	AOM	Pr Pr I/PI/Pr	F344 rats	0,2 % 0,6 % 0,2 %	36	36 36 36	30	23 23 26

N = Nombre d'animaux dans le groupe d'étude

Stade : I = Initiation, PI = Post-initiation, Pr = Promotion

SD = Standard déviation

Annexe 3 : Récapitulatif des études utilisées dans la mét-a-analyse : effet chimioprotecteur de la curcumine sur la cancérogenèse colorectale (critère de jugement : nombre moyen d'adénocarcinomes/carcinomes par rongeur**).**

Articles	Carcinogène	Stade	Rongeurs	Curcumine	N (Control)	N (Curcumine)	Résultats (Control)	Résultats (Curcumine)	SD (Control)	SD (Curcumine)
Huang, 1994	AOM	I/PI/Pr	souris	0,5 % 2 % 4 % 2 % 2 % 2 % (pure)	56	36 34 38 46 33 29	0,72	0,31 0 0,17 0,11 0,24 0,17	0,15	0,11 0,00 0,07 0,06 0,08 0,09
		1 PI/Pr I/PI/Pr								
Rao, 1995	AOM	I/PI/Pr	F344 rats	0,2 %	36	30	1,50	0,66	1,1	0,8
Pereira, 1996	AOM	I/PI/Pr	F344 rats	0,8 % 1,6 %	36	36	0,06 0,19	0,17 0,19	0,04	0,06 0,08
Kawamori, 1999	AOM	Pr Pr I/PI/Pr	F344 rats	0,2 % 0,6 % 0,2 %	36	36 36 36	1,94 0,83 1,29	1,33 1,37	1,25 0,84 1,08	

Annexe 4 : Récapitulatif des études utilisées dans la métá-analyse : effet chimioprotecteur des polyphénols du thé vert sur la cancérogenèse colorectale (critère de jugement : ACF/rats).

Articles	Carcinogène	Stade	Rongeurs	Nature	Dose	N (Control)	N (thé vert)	Résultats (Control)	Résultats (thé vert)	SD (Control)	SD (thé vert)
Xu M, 1996	IQ	I/PI	F344 rats	feuilles	2 %	15	15	5,9	2,5	1,06	0,49
Metz, 2000	AOM	PI	W. rats	GTE	0,02 %	8	8	189	83	25	8
Wargovich, 2000	AOM	PI	F344 rats	EGCG	0,036 % 0,12 % 0,45 % 0,9 % 0,036 % 0,12 %	10 10 10 10 10 10	10 10 10 10 10 10	132 120 137 144 129 101	110 86 137 144 129 101	4 5 5 5 5 7	12 8 8 10 9 7
Jia, 2001	DMH	I/PI	W. rats	feuilles	2 %	15	15	249,88	148,25	10,89	14,05
Hirose, 2001	DMH	PI/Pr	F344 rats	GTP	1 % 0,1 %	19	19	308,7	338,6	139	146,7
Ohishi, 2003	AOM	I	souris	EGCG EGCG+s ul.	0,01 %	7	6	46,2	19,5	348,5	159,5
Ju, 2003	AOM	PI	souris	thé+HF thé+LF	0,6 %	20 21	20 21	23,68 23,74	18,26 23,44	10,0	10,0
Nomoto, 2004	AOM	I	F344 rats	EGCG	0,002 % 0,01 % 0,05 %	20 15 15	15 15 15	163,7 147,9 123,5	121,7 147,9 123,5	1,23 1,37 1,37	1,39 1,27 1,27

N = Nombre d'animaux dans le groupe d'étude

SD = Standard déviation

Stade : I = Initiation, PI = Post-initiation, Pr = Promotion

Nature du thé vert : GTE = Green Tea Extract, GTP = Green Tea Polyphenols, PA = Phytic Acid, sul. = sulindac, HF = High Fat diet, LF = Low Fat diet

Rongeurs : W. = Wistar

Annexe 5 : Récapitulatif des études utilisées dans la métá-analyse : effet chimioprotecteur des polyphénols du thé vert sur la cancérogenèse colorectale (critère de jugement : nombre d'animaux porteurs d'adénocarcinomes/carcinomes).

Articles	Carcinogène	Stade	Rongeurs	Nature	Dose	N(Control)	N(thé vert)	Résultats (Control)	Résultats (thé vert)
Hirose, 1993	DMH	I PI/Pr	F344 rats I/PI/Pr	GTP 0,1 % 1 % 0,1 % 1 % 0,1 %	1 % 0,1 % 1 % 0,1 % 1 % 0,1 %	14	15 14 13 13 14 13	3	3 5 2 2 4 6
Narisawa, 1993	MNU	I/PI/Pr	F344 rats	GTE 0,05 % 0,01 % 0,002 %	39	30 30 30	26	13	
Yin, 1994	AOM	I/PI	souris	GTC 1mg/souris/jr 2mg/souris/jr	36	36 39 39	12 10	12 10	
Hirose, 2001	DMH	PI/Pr	F344 rats	EGCG GTP 1 %	20	20 20	1	14	
Hirose, 2002	DMH	PI/Pr	F344 rats	dmGTP dtGTP wmGTP wtGTP 0,1 % 0,1 % 0,01 % 0,1 % 0,1 % 0,1 % 0,01 % 0,1 % 0,01 % 0,01 %	21	21 21 21 21	14	7 4 7	

N = Nombre d'animaux dans le groupe d'étude

SD = Standard déviation

Stade : I = Initiation, PI = Post-initiation, Pr = Promotion

Nature du thé vert : GTP = Green Tea Polyphenols, GTE = Green Tea Extract, dmGTP et dtGTP = GTP de composition légèrement différente distribué dans l'alimentation, wmGTP et wtGTP = GTP de composition légèrement différente distribué dans la boisson

Annexe 6 : Récapitulatif des études utilisées dans la métá-analyse : effet chimioprotecteur des polyphénols du thé vert sur la cancérogenèse colorectale (critère de jugement : nombre d'animaux porteurs d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes).

Articles	Carcinogène	Stade	Rongeurs	Nature	Dose	N (Control)	N (thé vert)	Résultats (Control)	Résultats (thé vert)
Yamane, 1991	AOM	PI	F344 rats	GTP	0,01 % 0,1 %	22	21 21	17	8 10
Hirose, 1993	DMH	1	F344 rats	GTP	1 % 0,1 % 1 % 0,1 % 1 % 0,1 %	14	15 14 13 13 14 13	7	9 8 9 6 8 8
		PI/Pr							
Narisawa, 1993	MNU	I/PI/Pr	F344 rats	GTE	0,05 % 0,01 % 0,002 %	39	30 30 30	26	13 12 10
Yin, 1994	AOM	I/PI	souris	GTC	1 mg/souris/jr 2 mg/souris/jr	36	36 39 39	29	13 14 14
Jia, 2000	DMH	I/PI/Pr	Wistar rats	EGCG	2 mg/souris	20	20 20 20	20	14 14 14
Hirose, 2001	DMH	PI/Pr	F344 rats	thé	2 %	20	20 20 20	8	7 7 7
Hirose, 2002	DMH	PI/Pr	F344 rats	GTP	0,1 % 0,1 %	21	21 21 21 21 21	17	13 20 18 19 15
				wmGTP	0,1 % 0,01 %	21	21 21 21	21	16 16 20
				wtGTP	0,1 % 0,01 %	21	21	21	19

N = Nombre d'animaux dans le groupe d'étude

SD = Standard déviation

Stade : I = Initiation, PI = Post-initiation, Pr = Promotion

Nature du thé vert : GTP = Green Tea Polyphenols, GTE = Green Tea Extract, dmGTP et dtGTP = GTP de composition légèrement différente distribué dans l'alimentation, wmGTP et wtGTP = GTP de composition légèrement différente distribué dans la boisson

Annexe 7 : Récapitulatif des études utilisées dans la mété-analyse : effet chimioprotecteur des polyphénols du thé vert sur la carcinogénèse colorectale (critère de jugement : nombre moyen d'adénocarcinomes/carcinomes par rongeur).

Articles	Carcino-gène	Stade	Rongeurs	Nature	Dose	N (Control)	N (thé vert)	Résultats (control)	Résultats (thé vert)	SD (Control)	SD (thé vert)
Hirose, 1993	DMH	I PI/Pr	F344 rats	GTP 0,1% 1% 0,1% 1% 0,1% 0,1%	14 14 13 13 14 13	15 14 13 13 14 13	0,43 0,43 0,15 0,15 0,29 0,46	0,20 0,43 0,15 0,15 0,29 0,46	0,85 0,85	0,41 0,65 0,38 0,38 0,47 0,52	
Narisawa, 1993	MNU	I/PI/Pr	F344 rats	GTE 0,05 % 0,01 % 0,002 %	39	30	1,2	0,8	0,2	0,2	0,2
Yin, 1994	AOM	I/PI	souris	GTC 1mg 2 mg 2 mg	36	30	30	0,5	0,5	0,1	0,2
Weisburger, 1998	AOM	I/PI/Pr	F344 rats	thé thé GTP GTP EGCG EGCG	36 0,036% 0,36% 0,36% 0,036% 0,18% 0,036%	36 36 36 36 36 36	1,75 36 36 36 36 36	0,67 1,41 1,41 1,41 1,94 1,55	4,71	1,31 2,99 1,34	
Cademi, 00	AOM	PI	F344 rats	thé	0,1%	22	20	0,82	0,70	1,00	1,03
Hirose, 2001	DMH	PI/Pr	F344 rats	GTP 0,1%	20	20	0,05	0,30	0,22	0,71	0,58
Hirose, 2002	DMH	PI/Pr	F344 rats	dmGTP 0,01% 0,01% 0,01% wmGTP 0,01% wtGTP 0,01% 0,01%	21 21 21 21 21 21 21	21 21 21 21 21 21 21	1,1 2,1 1,1 1,7 1,5 1,1 2,3	1,1 2,1 1,1 1,7 1,5 1,1 1,7	1,0 1,0 1,0 1,4 1,5 1,4 1,7	1,5 1,3 0,8 1,4 1,5 1,4 1,7 1,3	

N = Nombre d'animaux dans le groupe d'étude SD = Standard déviation

Stade : I = Initiation, PI = Post-initiation, Pr = Promotion

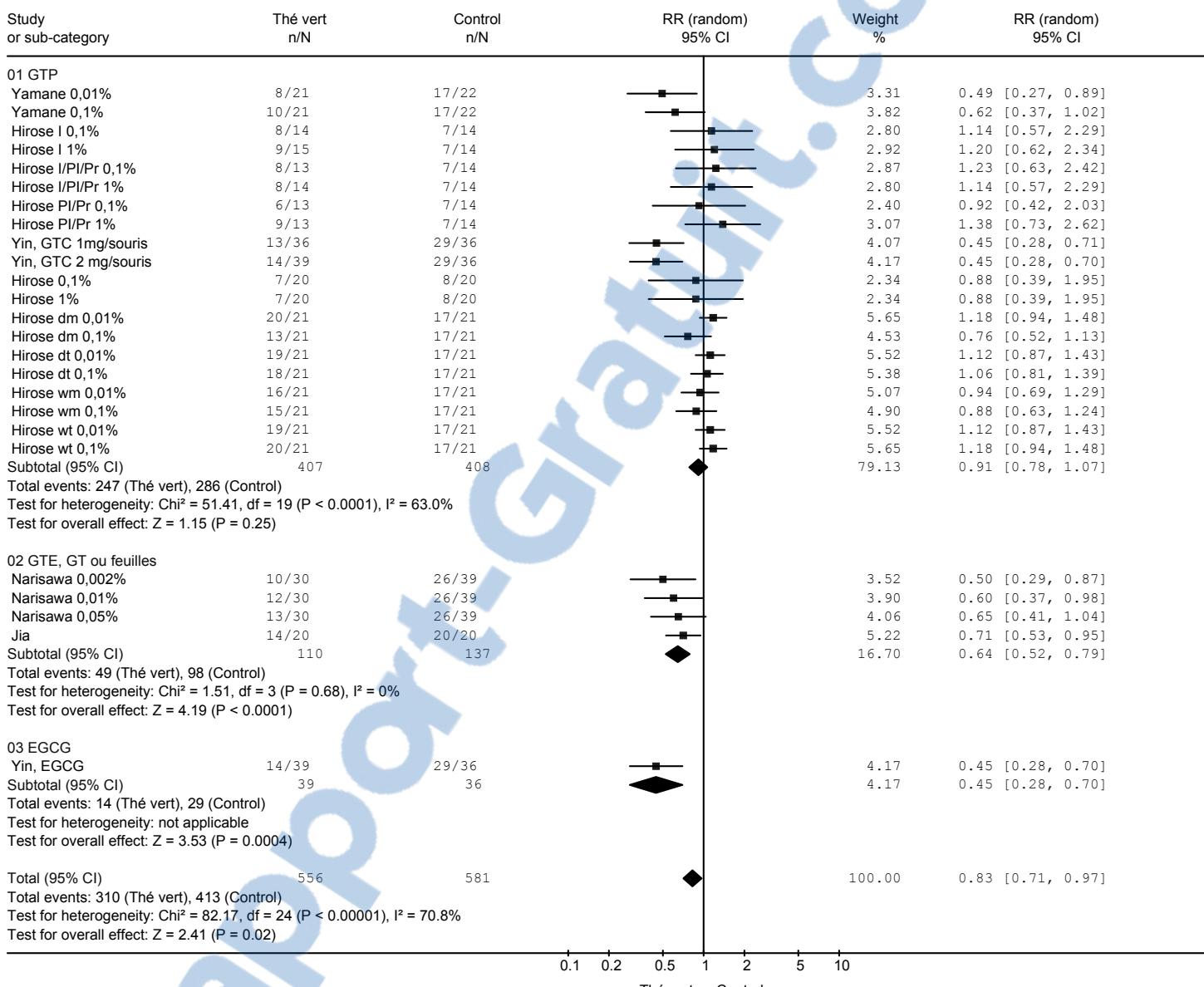
Nature du thé vert : GTP = Green Tea Extract, dmGTP et dtGTP = GTP de composition légèrement différente distribué dans l'alimentation, wmGTP et wtGTP = GTP de composition légèrement différente distribué dans la boisson

Annexe 8 : Récapitulatif des études utilisées dans la métâ-analyse : effet chimioprotecteur des polyphénols du thé vert sur la carcinogénèse colorectale (critère de jugement : nombre moyen d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur).

Articles	Carcino-gène	Stade	Rongeurs	Nature	Dose	N (Control)	N (thé vert)	Résultats (control)	Résultats (thé vert)	SD (Control)	SD (thé vert)
Yamane, 1991	AOM	PI	F344 rats	GTP	0,01 % 0,1 %	22	21	1,5	0,6 0,7	0,2	0,2
Hirose, 1993	DMH	I PI/Pr	F344 rats	GTP	1 % 0,1 % 1 % 0,1 % 1 % 0,1 %	14	15	1,00	1,27	1,36	1,49
		I/PI/Pr							1,21 1,23 1,00 0,93 1,00	1,31 1,42 1,40 1,00 1,00	
Narisawa, 1993	MNU	I/PI/Pr	F344 rats	GTE	0,05 % 0,01 % 0,002 %	39	30	1,2	0,8 0,5 0,5	0,2	0,2
Yin, 1994	AOM	I/PI	souris	GTC	1mg 2 mg	36	36	4,39	0,67 1,41 0,80	4,71	0,1 0,2
Weisburger, 1998	AOM	I/PI/Pr	F344 rats	EGCG thé thé GTE GTE EGCG EGCG	0,36 % 0,036 % 0,36 % 0,036 % 0,18 % 0,036 %	36	36	1,75	3,28 1,42 1,92 1,61 1,94 1,55	2,17	1,31 2,99 1,34
Caderni, 2000	AOM	PI	F344 rats	thé	0,1 %	22	20	2,54	3,2	1,6	1,9
Jia, 2000	DMH	I/PI/Pr	Wistar rats	thé	2 %	20	14	2,55	1,35	1,36	1,27
Hirose, 2001	DMH	PI/Pr	F344 rats	GTP	1 % 0,1 %	20	20	0,50	0,50 0,47	0,67 0,68	0,81 0,68
Hirose, 2002	DMH	PI/Pr	F344 rats	dmGTP dtGTP wmGTP wtGTP	0,1 % 0,01 % 0,01 % 0,01 % 0,01 % 0,01 %	21	21	1,8	1,4 2,7 1,3 2,3 1,8 1,8 2,8 2,3	1,3	1,5 1,4 0,8 1,7 2,0 1,7 1,7 1,8
Issa, 2007	AOM	PI	Souris Apc	thé	0,6 %	20	20	1,8	0,9	0,27	0,25

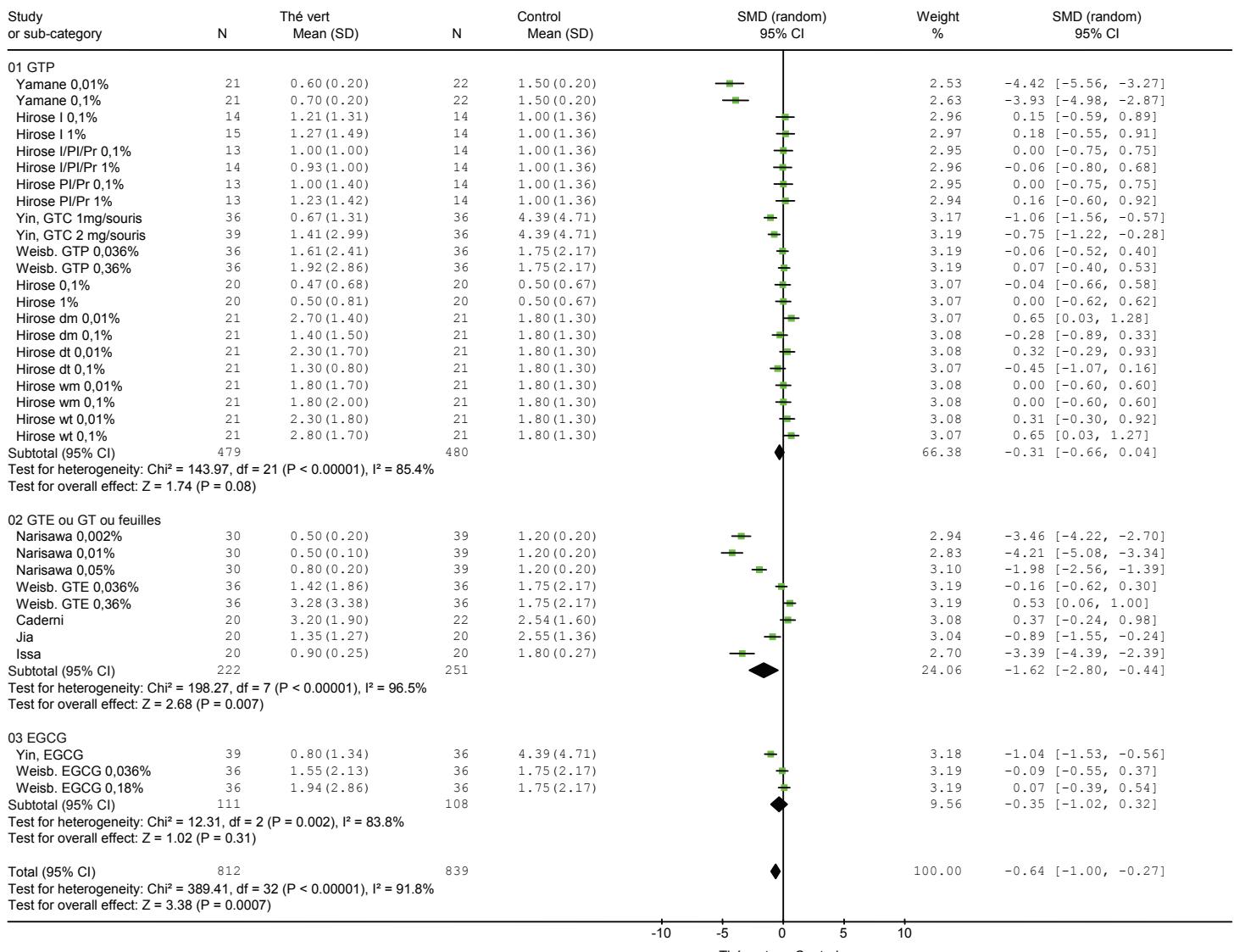
Annexe 9 : Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre de rongeurs porteurs d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes » en modèle aléatoire avec la stratification en fonction de la nature du thé utilisé.

Review: Thé vert incidence tumeurs
 Comparison: 01 Comparaison thé vert et control
 Outcome: 02 Nombre de rongeurs porteurs d'adénomes, d'adénocarcinome et de carcinomes - nature



Annexe 10 : Résultat de la méta-analyse du thé vert pour le critère de jugement « nombre d'adénomes, d'adénocarcinomes ou de carcinomes par rongeur» en modèle aléatoire avec la stratification en fonction de la nature du thé utilisé.

Review: Thé vert tumeurs/rongeur
 Comparison: 01 Comparaison thé vert et control
 Outcome: 03 Nombre d'adénomes, d'adénocarcinomes et de carcinomes par rongeur - Nature



NOM : CLAUZURE

Prénom : Cédric

TITRE : Méta-analyses des effets chimioprotecteurs de la curcumine et du thé vert sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs.

RESUME : L'étude de l'effet chimioprotecteur, chez les rongeurs, de la curcumine et du thé vert contre le cancer du côlon est l'objet de plusieurs publications. Mais il en ressort des résultats contradictoires. Après des rappels bibliographiques sur le cancer du côlon, les polyphénols et la technique méta-analytique, l'auteur réalise des méta-analyses à partir de 15 articles pour la curcumine et de 17 pour le thé vert. Il apparaît que la curcumine diminue significativement le nombre de foyers de cryptes aberrantes (effet standardisé, ES = -2,36 ; intervalle de confiance 95%, IC : -3,15, -1,58), l'incidence tumorale (risque relatif, RR = 0,63 ; IC : 0,47, 0,85), et le nombre moyen d'adénocarcinomes par rongeur (ES = -2,05 ; IC : -3,38, -0,72). Le thé vert diminue significativement les ACF (ES = -1,69 ; IC = -2,64, -0,74) mais ne diminue les deux autres critères de jugements que si le recensement tient compte des adénomes. Une stratification de l'étude en fonction de la nature du thé utilisé révèle que le thé vert complet est plus efficace que les mélanges de catéchines. L'épigallocatéchine -3- gallate reste insuffisamment étudié pour permettre de statuer. Notre étude suggère que la curcumine, plus que le thé vert, soit étudiée dans un essai clinique de prévention des tumeurs colorectales chez l'Homme.

MOTS-CLES : Méta-analyse, chimioprévention, cancérogenèse, côlon, curcumin, thé vert, EGCG, polyphénols, rongeurs.

ENGLISH TITLE: Meta-analysis of colon chemoprevention in rodents by curcumin and green tea.

ABSTRACT: Several studies report chemoprevention of colorectal carcinogenesis in rodents by curcumin and green tea. But results are inconsistent. After reviewing the literature on colorectal cancer, polyphenols and meta-analytic methods, we report a meta-analysis of 15 articles on curcumin and 17 on green tea. It shows that curcumin significantly reduces the number of aberrant crypts foci (effect size, ES= -2,36 ; confidence interval 95%, CI: -3,15, -1,58), the tumour incidence (relative risk, RR= 0,63 ; CI: 0,47, 0,85) and the mean number of adenocarcinomas per rodent (ES= -2,05 ; IC: -3,38, -0,72). Green tea significantly reduces ACF (ES= -1,69 ; IC= -2,64, -0,74), but decreases the two other endpoints only if adenomas are included. A stratification by tea type suggests that whole green tea is more efficient than green tea catechins. Studies on epigallocatechin-3-gallate are inadequate to conclude. Our meta-analysis suggests that curcumin, more than green tea, should be studied for colorectal tumour prevention in a randomised clinical trial in volunteers.

Rapport-gratuit.com
LE NUMÉRO 1 MONDIAL DU MÉMOIRE

KEYWORDS: Meta-analysis, systematic review, chemoprevention, carcinogenesis, colon, curcumin, green tea, EGCG, polyphenols, rodents.