



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 5180](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/5180)

**To cite this version :**

Hannant, Simon. *Métabolisme des effets protecteurs des haricots, des pois et de l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2011, 103 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

ANNEE 2011 THESE : 2011 – TOU 3 – 4067

---

# MÉTA-ANALYSE DES EFFETS PROTECTEURS DES HARICOTS, DES POIS ET DE L'INHIBITEUR PROTÉASIQUE DE BOWMAN BIRK SUR LA CANCÉROGÈNE COLORECTALE CHEZ LES RONGEURS

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**HANNANT SIMON**

Née, le 22 Aout 1985 à Reading (99)

---

**Directeur de thèse : M. Denis CORPET**

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Roland BUGAT**

**Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE**

ASSESEURS :  
**M. Denis CORPET**  
**M. Faouzi LYAZRHI**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

:

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. A. MILON

**Directeurs honoraires** M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

**Professeurs honoraires** :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE
MENDRES NEGRE		
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

**PROFESSEURS CLASSE  
EXCEPTIONNELLE**

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1°  
CLASSE**

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*  
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*

M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

<b>PROFESSEURS 2° CLASSE</b>
----------------------------------

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*

Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*

M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*

M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*

M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*

Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*

M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*

M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*

M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*

M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

M. **SANS Pierre**, *Productions animales*

Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

## **PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

Mle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*

M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

<b>MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)</b>
--

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*

Mle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*

- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## **MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. **SOUBIES Sébastien**, *Microbiologie et infectiologie*

<b>ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS</b>
---

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*  
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*  
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Liste des enseignants

## A notre jury de thèse

A Monsieur le Professeur Roland BUGAT

Professeur des Universités  
Directeur du département Enseignement-Formation-Éducation de l'Institut National  
du Cancer

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,  
Hommages respectueux.*

A Monsieur le Professeur Denis CORPET

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires

*Pour l'intérêt porté à notre travail, pour sa disponibilité, ses conseils et son aide  
Nous vous témoignons notre profonde reconnaissance.*

A Monsieur Faouzi LYAZRHI

Maître de conférences d'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Statistiques biologiques et Mathématiques

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de participer à notre jury de thèse,  
Sincères remerciements.*

*A mes parents qui sont toujours là pour moi et me soutiennent quoiqu'il advienne. Merci pour votre patience et soutien tout au long de ce périple.*

*A ma sœur, merci pour son patient travail de relecture et son soutien*

*A Julien et Kevin qui sont toujours là pour me rappeler que parfois il faut prendre du temps pour se détendre.*

*A tous mes compagnons d'Ecole Vétérinaire, de prépa et d'ailleurs, pour tous ces bons moments partagés.*

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>07</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>11</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>Chapitre 1 : Synthèse bibliographique</b> .....	<b>14</b>
1. Le cancer du colon .....	14
1-1. Epidémiologie .....	14
1-2. Généralités sur la cancérogénèse .....	15
1-2-1. Définitions .....	15
1-2-2. Le processus cancéreux .....	15
1-2-3. Modèle général de la carcinogénèse .....	17
1-3. Cancérogénèse appliqué au colon .....	18
1-3-1. Aspects morphologiques et histologiques .....	18
1-3-2. Aspects moléculaires et génétiques .....	18
1-3-2-1. La Polypose Adénomateuse Familiale (FAP).....	19
1-3-2-2. Le HNPCC .....	19
1-3-2-3. Le modèle de Vogelstein .....	19
1-4. Facteurs de risque .....	20
1-4-1. Sexe et âge .....	20
1-4-2. Facteurs génétiques .....	21
1-4-3. Alimentation et mode de vie .....	21
1-5. Diagnostic et traitement .....	22
1-5-1. Symptômes .....	22
1-5-2. Dépistage et mise en évidence du cancer colorectal .....	23
1-5-3. Traitement .....	23
1-6. Prévention : Nutrition en cancer .....	23
1-6-1. Les aliments ayant une influence convaincante sur le développement d'un cancer colorectal .....	24
1-6-1-1. Les viandes rouges .....	24
1-6-1-2. L'alcool .....	25
1-6-2. Les aliments ayant une influence probable sur le développement d'un cancer colorectal .....	25
1-6-2-1. Ail .....	25
1-6-2-2. Lait et calcium .....	25
1-6-2-3. Aliments riches en fibres .....	26
2. Les légumineuses et l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk : généralités .....	26
2-1. Pois .....	26
2-2. Haricot .....	28
2-3. L'inhibiteur protéasique de Bowman-Birk .....	30
2-3-1. Structure .....	30
2-3-2. Effet toxique potentiel des BBI .....	31
2-3-3. Effet sur la prévention du cancer des BBI .....	31
2-3-4. Mécanismes de prévention potentielle .....	32
3. Bibliographie sur le méta analyse .....	32



3-1. Définition .....	32
3-2. Généralités .....	32
3-3. Principes généraux de la méta-analyse .....	33
3-4. Utilisation de la méta-analyse .....	33
3-5. Les étapes de la méta-analyse .....	34
3-6. Les méthodes statistiques de la méta-analyse .....	34
3-6-1. L'effet traitement .....	35
3-6-2. Les hypothèses de la méta-analyse .....	35
3-6-3. Le test d'association .....	35
3-6-4. Test d'hétérogénéité .....	36
3-6-5. Hétérogénéité et analyse en sous-groupes .....	36
3-6-6. Hétérogénéité et modèle aléatoire .....	36
<b>Chapitre 2 : Meta-analyse .....</b>	<b>37</b>
1. Protocole expérimental .....	37
1-1. Objectif .....	37
1-2. Variables .....	37
1-2-1. Animaux utilisés .....	37
1-2-2. Environnement et condition d'élevage .....	38
1-2-3. Traitements carcinogènes .....	38
1-2-4. Critères de jugement .....	38
1-3. Recherche des études .....	39
1-4. Sélection des études .....	39
1-4-1. Sélection sur le titre et résumé .....	39
1-4-2. Sélection sur l'article en entier .....	39
1-5. Analyse statistique .....	40
1-5-1. Logiciel utilisé pour la méta-analyse .....	40
1-5-2. Données utilisées et calculées .....	41
1-5-3. Analyses .....	41
2. Caractérisation des articles .....	42
2-1. Articles inclus .....	42
2-1-1. Daly 2007 .....	42
2-1-2. St Clair 1990 .....	43
2-1-3. Hakkak 2001 .....	44
2-1-4. Azuma 1999a .....	45
2-1-5. Billings 1990 .....	45
2-1-6. Weed 1985 .....	46
2-1-7. Thiagarajan 1998 .....	47
2-1-8. Madar 1996 .....	47
2-1-9. Kennedy 2002 .....	48
2-1-10. Hughes 1997 .....	49
2-1-11. Hangen 2002 .....	49
2-1-12. Bobe 2007 .....	50
2-1-13. Azuma 2000 .....	50
2-1-14. Silva 2009 .....	51
2-1-15. Davies 1999 .....	52
2-1-16. Faris 2009 .....	53
2-1-17. Feregrino-Pérez 2008 .....	53
2-1-18. Guo 2003 .....	54

2-1-19. Kim 2008 .....	54
2-1-20. McIntosh 1998 .....	55
2-1-21. Raju 2009 .....	55
2-1-22. Symolon 2004 .....	56
2-1-23. Gee 2000 .....	56
2-1-24. Sung et Choi .....	57
2-1-24-a. Choi 2008a .....	57
2-1-24-b. Choi 2008b .....	58
2-1-24-c. Choi 2010 .....	58
2-1-25. Boateng 2008 .....	58
2-1-26. Vergara-Castañeda 2010 .....	59
2-1-27. Boateng 2007 .....	59
2-2. Articles exclus .....	60
2-2-1. Azuma 1999b .....	60
2-2-2. Murillo 2004 .....	60
2-3. Bilan des données .....	61
2-3-1. Critères de jugement .....	61
2-3-2. Animaux utilisés .....	61
2-3-3. Régimes alimentaires .....	61
2-3-4. Carcinogènes .....	62
3. Résultats .....	62
3-1. Vérification de l'absence de biais de publication .....	62
3-2. Méta-analyse globale utilisant un modèle fixe .....	64
3-2-1. Nombre d'ACF et modèle fixe .....	64
3-2-2. Incidence des tumeurs et modèle fixe .....	65
3-2-3. Conclusion sur le modèle fixe .....	65
3-3. Méta-analyse globale utilisant un modèle aléatoire .....	66
3-3-1. Incidence des tumeurs et modèle aléatoire .....	66
3-3-2. Nombre d'ACF et modèle aléatoire .....	67
3-3-3. Conclusion sur le modèle aléatoire .....	68
3-4. Méta-analyses en sous-groupes (modèle aléatoire) .....	69
3-4-1. Variable Animale .....	69
3-4-1-1. Lignée et espèce .....	69
3-4-1-2. Sexe .....	72
3-4-2. Variable Alimentation .....	74
3-4-3. Variable Carcinogène .....	77
3-4-3-1. Type de carcinogène .....	77
3-4-3-2. Dose .....	80
3-4-3-3. Voie d'administration .....	82
3-4-4. Conclusion sur les analyses en sous-groupes .....	85
4. Discussion .....	85
4-1. Validité de l'analyse des données par la méta-analyse .....	86
4-1-1. Répartition des données : normale ou dissymétriques .....	86
4-1-2. Hétérogénéité .....	86
4-1-3. Analyses en sous-groupes .....	87
4-1-4. Interactions entre les facteurs de variations .....	88
4-1-5. Exploitation de plusieurs études d'un même article .....	88
4-1-6. Interprétation des résultats non significatifs .....	89
4-2. Utilisation des résultats obtenus .....	89
4-2-1. Transposition des résultats des méta-analyses à l'espèce humaine .....	89

4-2-2. Comparaison des propriétés chimio-protectrices des haricots/BBI à d'autres substances évaluées chez les rongeurs .....	91
4-2-3. Intégration à l'alimentation humaine .....	92
<b>Conclusion .....</b>	<b>93</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>95</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>100</b>

# Table des illustrations

## Tableaux

Tableau 1 : Facteurs favorisant ou défavorisant l'apparition du cancer colorectal .....	21
Tableau 2 : Méta-analyses en sous-groupes prévues .....	41
Tableau 3 : Caractéristiques des études utilisant l'incidence des tumeurs comme critère de jugement .....	100
Tableau 4 : Caractéristiques des études utilisant le nombre d'ACF comme critère de jugement .....	101

## Figures

Figure 1 : Schéma général de l'évolution d'un cancer .....	14
Figure 2 : Evolution multiphasique d'une crypte normale en adénocarcinome, et mutations associées à chaque étape .....	17
Figure 3 : Changements génétiques associées avec la cancérogenèse colorectale .....	19
Figure 4 : Incidence et Mortalité par âge et sexe pour l'an 2000 en France .....	20
Figure 5 : Viande rouge et cancer colorectal : Quantité consommée et risque relatif ....	23
Figure 6 : Fibres alimentaires et cancer colorectal .....	25
Figure 7 : Pisum sativum L .....	26
Figure 8 : Composition de la graine de pois sec .....	27
Figure 9 : Phaseolus vulgaris .....	28
Figure 10 : Structure primaire du BBI dérivé du soja .....	29
Figure 11 : Funnel plot pour le critère ACF .....	62
Figure 12 : Funnel plot pour le critère incidence des tumeurs .....	62
Figure 13 : Forest plot pour le critère ACF avec un modèle fixe .....	63
Figure 14 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs avec un modèle fixe .....	64
Figure 15 : Forest plot pour le critère incidence de tumeurs avec un modèle aléatoire ...	66
Figure 16 : Forest plot pour le critère ACF avec un modèle aléatoire .....	67
Figure 17 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de la lignée et espèce des individus .....	69
Figure 18 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction de la lignée et espèce des individus .....	70
Figure 19 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction du sexe des Individus .....	72
Figure 20 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction des aliments ajoutés .....	74
Figure 21 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction des aliments ajoutés .....	75
Figure 22 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction du carcinogène .....	77
Figure 23 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction du carcinogène .....	78
Figure 24 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de la dose de DMH .....	80
Figure 25 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de la dose de DMH .....	81
Figure 26 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de voie d'administration .....	82

Figure 27 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction de voie d'administration .....	83
Figure 28 : Comparaison du risque relatif associé à différentes substances sur le risque relatif de cancer colorectal chimio-induit chez les rongeurs. Le nom de chaque substance est suivi du risque relatif associé .....	91

# Introduction

Le cancer est actuellement un problème de santé majeur dans les pays développés et engendre une mortalité importante : 5.5 millions de nouveaux cas en 2008 dans les pays développés et 2.8 millions de décès associés à un cancer. Le cancer peut affecter différents tissus dans l'organisme mais le cancer colorectal fait parti des cancers le plus fréquemment rencontré. En effet, le cancer colorectal est le 3ème cancer rencontré en termes de fréquence.

Le cancer est une maladie multifactorielle. Des composantes génétiques, hormonales, environnementales interviennent dans son apparition et sa progression. Les liens entre l'alimentation et le cancer sont très étudiés car il s'agit d'un phénomène facile à observer pour une "maladie" dont l'incidence augmente au niveau mondiale. D'autant plus, dans le cas du cancer colorectal, les structures du colon sont directement en contact avec les aliments. Doll et Peto ont montré en 1981 que l'alimentation était le premier facteur de risque du cancer, et qu'elle serait en cause dans 35% de la mortalité des cancers [1]. Un chiffre, qui par la suite, a été réévalué plusieurs fois mais les liens entre alimentation et cancer colorectal, même s'ils ne sont pas définis de manière incontestable, demeurent très fortement suspectés.

De nombreuses études ont été réalisées pour déterminer quels sont les aliments favorisant l'apparition du cancer, donc des aliments à éviter, mais aussi des études faisant le raisonnement opposé c'est-à-dire, les aliments qui ont un effet protecteur donc à favoriser.

Dans le cadre de ces études, le recours au modèle animal est indispensable, mais la multiplicité des protocoles, des populations étudiées ainsi que des molécules étudiées font barrière pour tirer des conclusions certaines en vue d'une application chez l'homme. C'est dans ce cadre là que la méta-analyse est intéressante car elle permet d'augmenter la valeur statistique des conclusions sur l'effet chimio-protecteur d'une molécule ou d'un aliment particulier.

C'est dans cette optique que nous avons réalisé des méta-analyses afin de préciser l'effet chimio-protecteur des pois, des haricots et de l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk (qui se trouve dans les légumineuses) sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs.

# Chapitre 1 : Synthèse bibliographique

## 1. Le cancer du colon

### 1-1. Epidémiologie

Le cancer colorectal arrive en troisième place mondiale en termes de fréquence parmi tous les cancers (derrière le cancer des poumons et du sein). En 2002, environ un million de nouveaux cas ont été recensés. C'est ainsi qu'il y a eut environ 530000 morts suite à ce même cancer, soit environ 50% de mortalité (quatrième cancer en termes de mortalité). [2]

Le cancer colorectal est significativement plus fréquemment retrouvé dans les pays industrialisés (États Unis, Australie, certain pays de l'Europe) que dans les pays en voie de développement, avec une incidence qui peut être jusqu'à 25 fois plus importante. Cependant, l'incidence dans des pays de l'Europe ou aux États Unis a tendance à stagner voire à décliner. Tandis que dans des pays asiatiques en voie de développement ou au Japon, l'incidence augmente rapidement. Les émigrants originaires d'un pays à incidence faible acquièrent rapidement un taux de cancer colorectal qui se rapproche de leurs pays d'accueil. Ceci suggère fortement que le mode de vie présente un impact important sur l'incidence de ces cancers. [2]

La sex-ratio des cancers du cæcum, colon ascendant et colon transverse est voisin de 1 dans tous les groupes d'âge en France, par contre pour le colon descendant et sigmoïde il y a une prédominance masculine à partir de l'âge de 65ans. [3]

L'incidence des cancers colorectaux n'évolue pas de la même façon avec l'âge pour le colon droit et le colon gauche. En effet, l'incidence des cancers du colon droit augmente de manière plus importante que pour ceux du colon gauche. [3]

## 1-2. Généralités sur la cancérogénèse

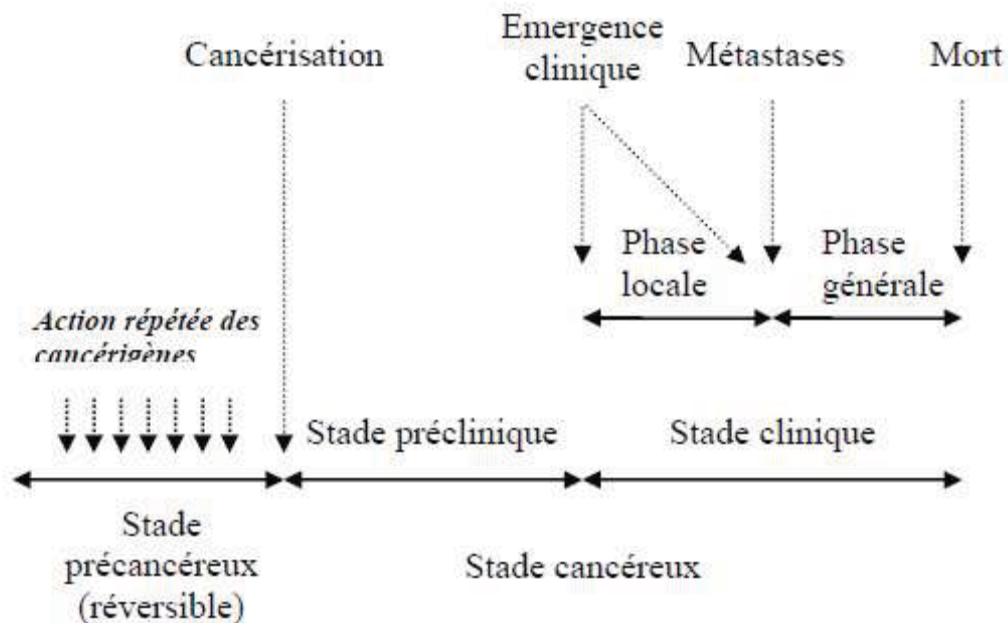
### 1-2-1. Définitions

La cancérogénèse est l'ensemble des phénomènes ou événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) 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 ». Définition qui comprend les notions importantes de masse, trouble de la prolifération, absence de réponse aux mécanismes de contrôle et une persistance voire croissance en l'absence de stimuli.

Le terme "cancer" est employé pour une tumeur à caractère malin, qui se différencie par rapport aux tumeurs bénignes, de part sa capacité à émettre des métastases.

### 1-2-2. Le processus cancéreux



**Figure 1 : Schéma général de l'évolution d'un cancer**

Source : Raymond Letron 2008 [4]

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). Il existe donc un grand temps de latence avant l'émergence clinique, d'où l'importance de la prévention.



➤ ***Les lésions précancéreuses :***

Les lésions précancéreuses sont potentiellement réversibles. Elles précèdent et favorisent la cancérisation mais dans de nombreux cas ne donnent pas lieu au développement tumoral : il s'agit donc uniquement d'un facteur de prédisposition. Les polypes de la polypose adénomateuse familiale du côlon, encore désignée par les anglo-saxons de Familial Adenomatose Polyposis (FAP), sont des lésions précancéreuses à caractère familial du cancer du côlon.

➤ ***Cancérisation et stade préclinique :***

Phase qui correspond à un phénomène d'échappement aux mécanismes de contrôle de la cellule et une croissance sans expression clinique de la tumeur.

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

➤ ***Emergence et phase locale du cancer :***

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. La phase locale du cancer correspond à la croissance locale de la tumeur (concerne toutes les types de tumeur), alors que la phase générale ne concerne que les tumeurs malignes. 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 ou invasif.

➤ ***La phase générale :***

Cette phase consiste en la dissémination de métastases (Colonie de cellules tumorales provenant d'une tumeur maligne préexistante et développée à distance, sans continuité à la tumeur d'origine). En l'absence de traitement cette phase aboutit à la mort du sujet. [4]

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

La carcinogénèse se compose de trois stades définis, qui sont plus une "façon de décrire simplement la réalité" à partir des modèles de cancérogenèse de la peau, que la réalité elle-même. En effet si la cellule métastatique a en général accumulé entre 5 et 7 mutations (ou modification épigénétiques), il est difficile de dire exactement où se situe le passage entre les trois phases ci-dessous.

#### ➤ **Initiation :**

Lors de la phase d'initiation, les cellules acquièrent des altérations génétiques stables et transmissibles. Ces mutations peuvent être spontanées, ou induites par des agents carcinogènes physiques (radiations, traumatismes), chimiques (hydrocarbures polycycliques, toxiques végétaux,...) ou biologiques (virus). Les cellules initiées le sont de façon irréversible.

#### ➤ **Promotion :**

Les cellules initiées peuvent persister dans l'organisme pendant de longues périodes, sans exprimer leurs potentialités oncogènes. La phase de promotion recouvre l'ensemble des mécanismes épigénétiques qui permettent le passage de cet état quiescent à l'expansion clonale des cellules initiées. Elle a toujours lieu après la phase d'initiation, mais un même agent peut être à la fois initiateur et promoteur. Contrairement à l'initiation, la phase de promotion est réversible, au moins dans ses premiers stades.

#### ➤ **Progression et invasion :**

Ce stade repose sur 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 illimitée
- 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. [4]

### 1-3. Cancérogénèse appliqué au colon

#### 1-3-1. Aspects morphologiques et histologiques

La plupart des cancers du côlon chez l'homme résultent de l'évolution des lésions appelées « cryptes aberrantes », ou bien d'adénomes (Figure 2). Les adénomes coliques sont souvent retrouvés chez des individus en bonne santé et ne sont donc pas des lésions rares, surtout après 50 ans. Les facteurs, qui influencent le risque de transformation maligne des adénomes, sont leur taille, leur nombre, leur degré de dysplasie et la présence d'un compartiment villosité. On estime à 10% la proportion d'adénomes qui atteignent un diamètre de 1 cm, et à 25% la proportion de ces gros adénomes qui se transformeraient en adénocarcinomes. La durée de la séquence adénome-cancer est estimée à 9 ans pour un adénome macroscopiquement visible [3].

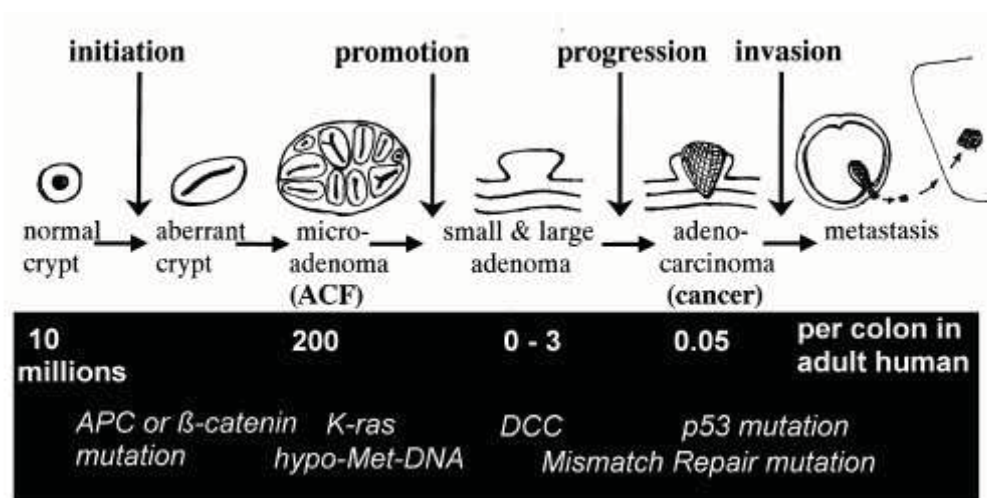


Figure 2 : Evolution multiphasique d'une crypte normale en adénocarcinome, et mutations associées à chaque étape. Source : Corpet [5]

#### 1-3-2. Aspects moléculaires et génétiques

La plupart des adénocarcinomes colorectaux sont d'origine sporadique. Cependant, 5 à 10% sont la conséquence d'une anomalie héréditaire [6]. Les deux principales affections héréditaires responsables de cancer du côlon sont la polypose recto-colique familiale (Familial Adenomatous Polyposis : FAP) et le syndrome de Lynch ou cancer héréditaire du

côlon sans polypose (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC). L'étude de ces deux affections a permis d'identifier le déterminisme génétique du cancer colorectal.

#### *1-3-2-1 La Polypose Adénomateuse Familiale (FAP)*

La FAP est une maladie autosomale qui affecte environ un individu sur 7000. Les personnes atteintes vont développer plusieurs centaines à milliers d'adénomes colorectales. Ces polypes ne mettent pas en jeu la vie de l'individu et sont bénins mais leur nombre est un gage que certaines vont évoluer en tumeurs malignes.

La FAP a pour origine une mutation du gène APC localisé sur le chromosome 5q21. Cette mutation est considérée comme l'initiation du phénomène cancérogène car elle n'est qu'un facteur prédisposant au développement d'un cancer colorectal. En effet, d'autres mutations sont nécessaires pour induire un cancer.

Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur. Il code pour la protéine APC qui se lie normalement aux  $\beta$ -caténines pour former un complexe en association avec l'axine et GSK-3 $\beta$ .

Lorsque le complexe est formé, l'axine promeut la phosphorylation des  $\beta$ -caténines, suite à laquelle les  $\beta$ -caténines sont dégradées dans les protéosomes. Lors de mutation du gène APC, le complexe mentionné ci-dessus n'est pas formé et les  $\beta$ -caténines ne sont pas dégradées, et vont alors s'associer avec le facteur de transcription Tcf4 et favoriser la transcription d'oncogènes tels que c-myc, la cycline D1 ou c-jun. [6][7]

#### *1-3-2-2. Le HNPCC*

Dans cette maladie héréditaire, le gène APC n'est pas muté, par contre des gènes réparateurs de l'ADN appelés gènes MMR (pour Mismatch Repair) le sont. Plusieurs sont en cause : 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. [6][7]

#### *1-3-2-3. Le modèle de Vogelstein*

Vogelstein et Fearon ont proposé un modèle génétique de la cancérogenèse colorectale à partir de l'étude de ces maladies héréditaires, et ont suggéré que plusieurs mutations étaient

nécessaires pour l'évolution d'un adénome en carcinome [56]. Le gène APC vu au-dessus a été présenté comme la modification génétique initiale. Puis interviendront les mutations suivantes :

- Mutation de K-ras qui conduit à l'activation de facteurs favorisant la croissance cellulaire
- Mutation du gène p53 (gène suppresseur de tumeur)
- Mutations des gènes MMR

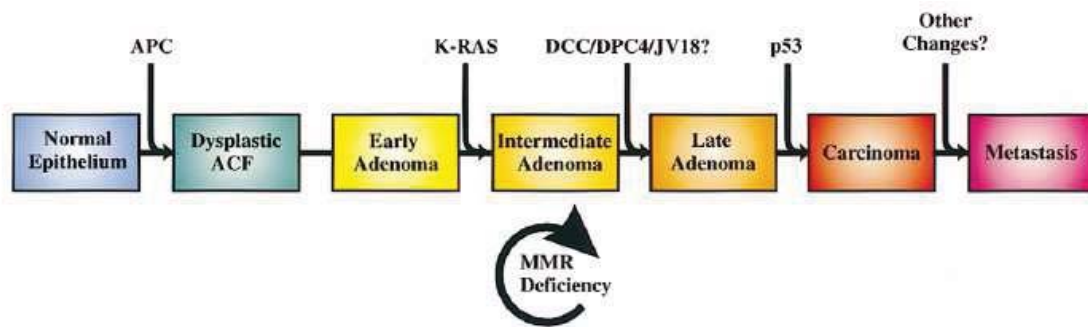


Figure 3 : Changements génétiques associées avec la cancérogenèse colorectale [6]

Cependant, le modèle de Vogelstein n'explique qu'un petit nombre des cas de cancer colorectaux. En effet, il ne prend en compte que le mécanisme de l'instabilité chromosomique dans la cancérogenèse colorectale. Les autres études prennent en considération l'instabilité des microsatellites (établi à partir de l'HNPCC) et l'hyperméthylation qui empêcheraient l'expression des gènes suppresseurs de tumeur.

## 1-4. Facteurs de risque

### 1-4-1. Sexe et âge

L'incidence est proche chez les deux sexes jusqu'à 55 ans, puis les taux d'incidence augmentent régulièrement et plus rapidement chez les hommes que chez les femmes. A l'âge de 80 ans, la sex-ratio est d'environ 1.57. C'est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes, et le deuxième chez les femmes. Le cancer colorectal est rarement développé avant l'âge de 50 ans sauf dans les cas de FAP ou HNPCC. [20]

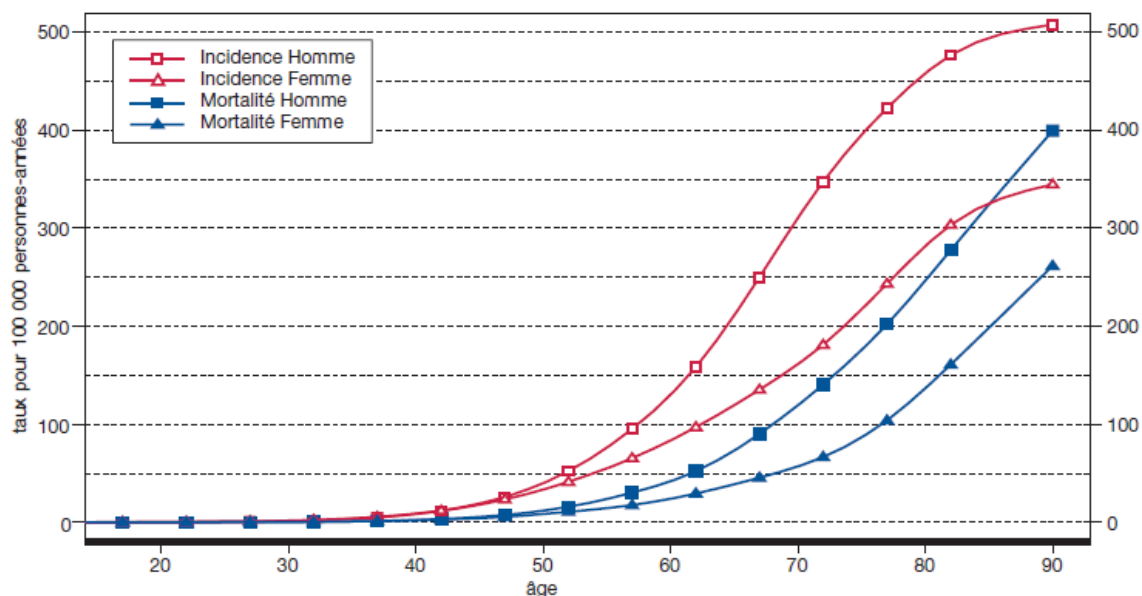


Figure 4 : Incidence et Mortalité par âge et sexe pour l'an 2000 en France [20]

#### 1-4-2. Facteurs génétiques

En dehors du cas des affections héréditaires (FAP et HNPCC), il existe un risque accru de cancer colorectal au sein des familles dans lesquelles une personne a déjà développé un tel cancer [11], ce qui peut venir de facteurs génétiques, ou de facteurs d'environnement (par exemple: les personnes d'une même famille mangent souvent ensemble).

#### 1-4-3. Alimentation et mode de vie

Le rapport *Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer* du World cancer research fund (WCRF) [11], fait la synthèse de plus de 7000 études sur l'impact de nombreux aliments et modes de vie sur le risque du développement du cancer. Pour le colon et le rectum, seule l'activité physique présente un avantage convaincant tandis que la consommation de viandes rouges et de boissons alcoolisées augmente le risque d'apparition du cancer. Un tableau synthétique des résultats du rapport est présenté ci-dessous.

<b>Poids des arguments</b>	<b>Diminue le risque de cancer colorectal</b>	<b>Augmente le risque de cancer colorectal</b>
<b>Convaincant</b>	Activité physique	Viandes rouges Viandes transformées Boissons alcoolisées (Hommes) Obésité Taille adulte
<b>Probable</b>	Aliments riches en fibres Ail Lait Calcium (provenant de suppléments)	Boissons alcoolisées (Femmes)
<b>Suggestif</b>	Légumes Fruits Aliments contenant des folates Aliments contenant du sélénium Poisson Aliments contenant la vitamine D	Aliments contenant du fer Fromage Aliments contenant des sucres Aliments contenant des graisses animales

Tableau 1 : Facteurs favorisant ou défavorisant l'apparition du cancer colorectal [11]

## 1-5. Diagnostique et traitement

### 1-5-1. Symptômes

Les tumeurs colorectales restent longtemps asymptomatiques. Les symptômes lorsqu'ils apparaissent peuvent être digestifs comme de l'hématochezie, du méléna, un changement au niveau de la fréquence des défécations ou bien des douleurs abdominales. Les symptômes peuvent aussi être généraux comme une anémie détectée lors d'un bilan de sang, l'amaigrissement et une dégradation de l'état général, mais sont souvent aussi d'apparition tardive. [8]

La tumeur est parfois décelée à cause de complications : occlusion, péritonite par perforation.

### 1-5-2. Dépistage et mise en évidence du cancer colorectal

L'examen diagnostique de choix est la coloscopie. Une rectosigmoïdoscopie est aussi possible mais elle ne permet pas de visualiser tout le colon. En effet, le colon droit n'est pas accessible. Dans l'article de Benson [8], il est préconisé de coupler à la rectosigmoïdoscopie un examen des selles afin de détecter la présence de sang. De cette manière, si on détecte la présence de sang dans les selles mais que la rectosigmoïdoscopie est négative on peut s'orienter vers une coloscopie pour aller voir le colon droit. Le lavement baryté en double contraste est également considéré comme un outil de dépistage utile, aux États-Unis.

En France, le lavement baryté n'est pas pratiqué en routine car les performances diagnostiques sont considérées comme insuffisantes. De même pour la rectosigmoïdoscopie, l'exploration limitée du colon associé aux risques de complications ne fait pas de ce test une méthode de dépistage efficace. La coloscopie malgré ses avantages n'est pas employée comme un test de dépistage de masse en raison de son coût ainsi que des complications possibles. C'est pourquoi en France, le dépistage de masse passe par l'emploi du test Hémocult pour détecter la présence de sang dans les selles et en cas de résultat positif l'utilisation de la coloscopie. ANAES 2001 [9]

### 1-5-3. Traitement

Le traitement mis en œuvre dépend du stade et de l'étendu de la tumeur, mais comprend dans la plupart des cas un traitement chirurgical. La taille des marges et la technique employé dépend de l'analyse anatomo-pathologique. Dans le cas de polypes adénomateux, une exérèse endoscopique peut suffire, mais pour les cas les plus avancées une enterectomie avec des marges larges (jusqu'à 5cm de part et d'autre de la tumeur) avec retrait des nœuds lymphatique régionales est nécessaire. Pour des tumeurs de stade II et III, on associe la chimiothérapie à la chirurgie, voir la radiothérapie lorsque l'exérèse chirurgicale n'a pas pu être totale. [8]

### 1-6. Prévention et nutrition

Comme décrit ci-dessus, certains aliments font partis des facteurs à risque pour le développement du cancer alors que d'autres sont utiles à la prévention du cancer. L'objet de ce chapitre va être d'explicitier les connaissances et données présents de manière concis. Récemment, un comité d'experts (WCRF / AICR) a rédigé un rapport en 2007 qui présente

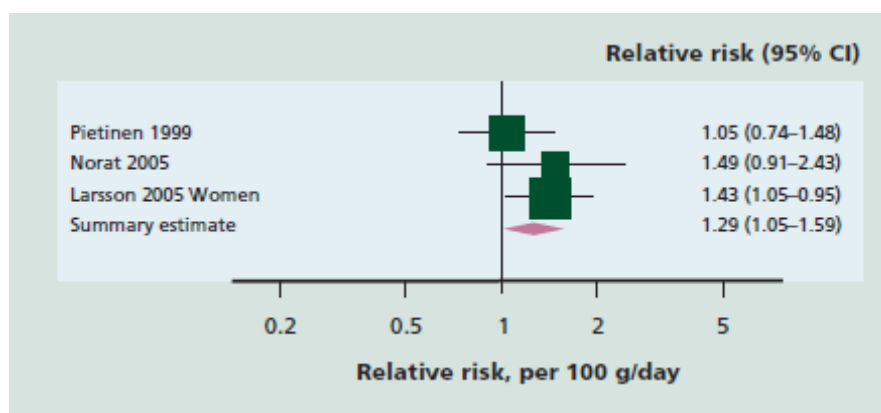


une analyse critique et une synthèse de nombreuses études sur la relation entre l'alimentation et le cancer. La synthèse des résultats a été présentée dans le Tableau 1. Ce rapport a été mis à jour en 2011 et a inclus les articles récents mais les résultats sont les mêmes.

### 1-6-1. Les aliments ayant une influence **convaincante** sur le développement d'un cancer colorectal

#### *1-6-1-1. Les viandes rouges*

87 études cas-témoins et de cohorte ont étudié la relation entre consommation de viandes rouges et le risque d'apparition de cancer. Toutes les études de cohorte ont montré qu'entre le groupe de consommation plus élevé et le groupe de faible consommation, le risque de développement d'un cancer été statistiquement plus élevé chez le groupe de consommation de viande plus élevé. Une méta-analyse portant sur 13 études prospectives (Sandhu et al. 2001 [10]) a démontré une augmentation du risque d'apparition de cancer de 12 à 17% pour une consommation de 100g par jour de viande, et une augmentation du risque de 49% pour une consommation de 25g supplémentaire par jour de viande. Ces données sont en accord avec le rapport de l'AICR de 2007.



**Figure 5 : Viande rouge et cancer colorectal : Quantité consommée et risque relatif**

*Source : rapport AICR [2]*

La relation exacte entre la consommation de viande rouge et le développement d'un cancer colorectal n'est pas clairement établie car plusieurs composants pourraient en être la cause :

- l'action néfaste de constituants de la viande (graisse animale par exemple)
- l'action du fer héminique de la myoglobine
- production de nitrosamines ou de cancérogène N-nitrosés
- La cuisson des viandes et la production de cancérigènes à haute température

### *1-6-1-2. L'alcool*

L'alcool serait aussi un facteur augmentant le risque de développement du cancer du colon et du rectum. En effet entre les groupes de forte consommation (>45g/j) et de faible consommation, le risque augmente de façon significative avec un risque relatif d'environ 1.41 pour ceux qui consomment plus de 45g par jour. Il existe une différence entre l'homme et la femme mais il n'est pas exclu que cette différence soit liée au mode de vie.

Concernant les mécanismes, l'acétaldéhyde, un métabolite de l'alcool, pourrait exercer des effets toxiques directs ou indirects sur la muqueuse colique. La consommation d'alcool peut aussi conduire à des déficiences en nutriments comme les folates ou bien à une inhibition d'enzymes critiques.

## 1-6-2. Les aliments ayant une influence **probable** sur le développement d'un cancer colorectal

### *1-6-2-1. Ail*

8 études ont étudié l'effet de la consommation d'ail et tous ont constaté une diminution du risque avec une consommation plus élevée d'ail. Aucun résultat contraire n'a été explicité mais les études ne sont pas statistiquement significatives et une méta-analyse n'a pas été possible. Les composants sulfate d'allyl contenues dans l'ail serait à l'origine de cette réduction de risque.

### *1-6-2-2. Lait et calcium*

49 études ont été réalisées sur l'effet du lait en ce qui concerne la prévention du cancer et ont montré que les groupes d'étude qui consomment le plus de lait développent moins de cancer colorectal. De même, 70 études ont ciblé le calcium seul et ont constaté la même chose. Les données sont insuffisantes pour en tirer des conclusions sûres mais le lait semble avoir un effet de prévention sur le développement du cancer. Effet qui doit être en partie liée au calcium. Il n'est pas exclu que les autres constituants du lait aient aussi un effet.

### 1-6-2-3. Aliments riches en fibres

Environ une centaine d'études ont montré un effet bénéfique de la consommation des fibres dans l'alimentation. Une méta-analyse a été réalisée sur 8 études avec un risque relatif de 0.9 par 10g de consommation (résultats figure 6).

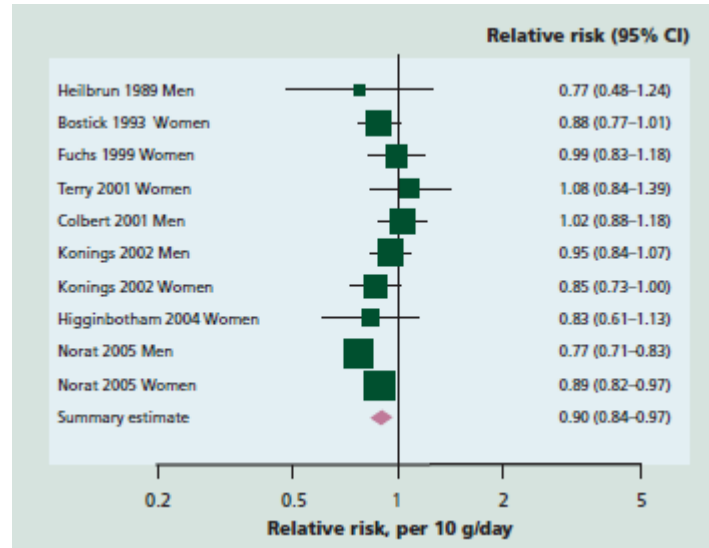


Figure 6 : Fibres alimentaires et cancer colorectal

Un effet probable des fibres est donc suspecté cependant, l'origine de ces fibres n'est pas clairement définie. De plus, dans les pays où la population consomme beaucoup des fibres, il y a beaucoup d'autres bonnes pratiques alimentaires qui pourraient fausser les données.

## **2. Les légumineuses et l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk :** **généralités**

### 2-1. Pois

Le pois (Nom latin : *Pisum sativum L.*) est une espèce de plante annuelle de la famille des légumineuses (Fabacées). On cultive cette espèce notamment pour ses graines (qui sont communément appelées pois), consommées comme légume ou utilisées comme aliment du bétail. Sa culture est pratiquée sur les cinq continents, particulièrement dans les régions de climat tempéré d'Eurasie et d'Amérique du Nord.



**Figure 7 : Pisum sativum L**

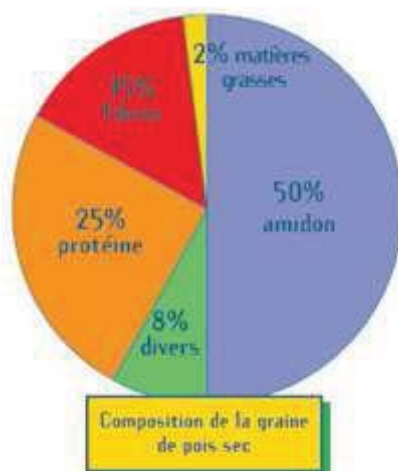
Source : <http://www.scientific-web.com/en/Biology/Plants/Magnoliophyta/PisumSativum01.html>

L'espèce *Pisum Sativum* conduit à plusieurs types d'utilisation alimentaire tant pour les hommes que pour les animaux :

- Les pois secs sont les graines récoltées à maturité, qui font partie des légumes secs et peuvent aussi être donné aux animaux sous forme de graine ou bien sous forme de farine. On utilise aussi ces graines en tant que matière premier dans l'industrie de transformation (amidonnerie, extrait protéiques).
- Les pois frais sont les graines immatures, qui constituent ce qu'on appelle "les petits pois".
- Les jeunes pousses feuillées sont aussi consommées comme légume surtout en Asie.
- La plante entière peut servir de fourrage aux ruminants.

La composition et valeur nutritive des pois est intéressante car ce sont des aliments riches en énergie et en protéines mais aussi en fibres. Les pois ont une forte teneur en amidon qui compose environ 50% de la graine. Les protéines représentent environ 25% de la graine et sont riches en lysine mais sont déficients en acides aminés essentiels comme la méthionine

et le tryptophane. Les fibres quant à elles constituent environ 15% de la graine et sont surtout intéressantes en alimentation humaine.



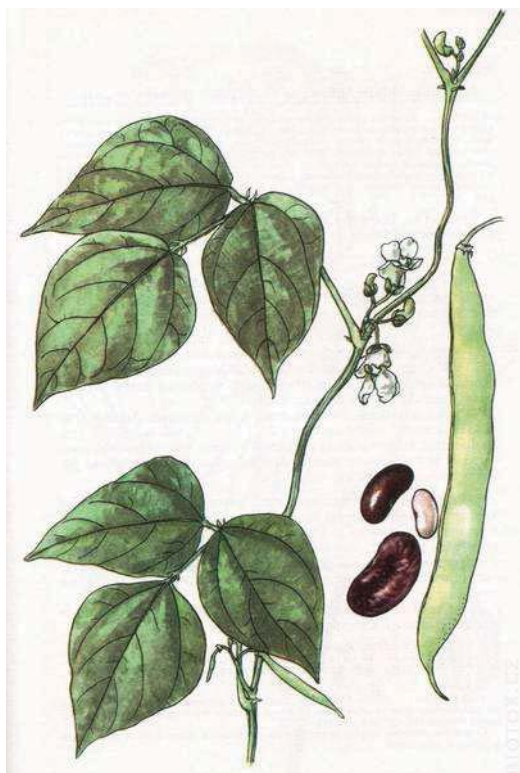
**Figure 8 : Composition de la graine de pois sec**

Source : <http://www.prolea.com/index.php?id=1600>

Les pois se retrouvent souvent dans les enquêtes sur le cancer colorectal à cause de leur contenu en fibres. En effet, comme nous l'avons mentionné avant, les fibres semblent avoir un effet sur la prévention du cancer colorectal. Cependant, les résultats sont souvent regroupés et l'origine de fibres est rarement définie. Dans l'article de C. S. Fuchs et al [11], les pois font parti des meilleures sources de fibres qui préviennent le cancer colorectal. Par contre, ils ont la moins bonne corrélation entre consommation et diminution du risque parmi les têtes de liste.

## 2-2. Haricots

Dans le cadre de notre étude, nous prenons le terme haricot comme traduction du terme anglais "bean", qui comprend l'haricot vert mais qui ne se limite pas exclusivement à celui-ci. Les haricots désignent les graines de nombreux genres de plantes de la famille des fabacées utilisées comme aliment humain ou animal. Historiquement, le terme "bean" ne faisait que référence à la fève (*Vicia faba*) mais a été étendu plus tard pour inclure des plantes du genre *Phaseolus* puis pour inclure d'autres membres de la famille des fabacées comme le pois, les lentilles, le soja et les lupins.



**Figure 9 : Phaseolus vulgaris**

*Source : <http://www.biotox.cz>*

La composition de chaque type d'haricot varie d'autant plus qu'on y inclut de nombreuses plantes de la famille des fabacées, néanmoins ce sont des aliments riches en fibres, en protéines, en folates et en fer. Pour des haricots blancs secs, il y a environ 20% de protides, 60% de glucides, 1.5% de lipides et 18% de fibres. [12]

La plupart des études épidémiologiques sur la relation entre alimentation et cancer mettent peu en avant l'influence de la consommation de légumes comme le pois, les lentilles et les haricots. Et quand la consommation de légumes est étudiée, il n'y a que peu de distinction entre les différents types de légumes. Singh et Fraser ont noté que les individus, qui consomment des légumes plus de deux fois par semaine, développaient beaucoup moins de cancers colorectaux. [13]

Pour l'instant, la teneur en fibres et en folates sont les origines possibles qui pourraient expliquer la diminution de risque de développement de cancer sans avoir de preuves irréfutables pour le moment. Un autre mécanisme possible serait lié à la glycémie et la teneur en insuline dans le sang. En effet, des études récentes suggèrent que des concentrations élevées en insuline [14][15] associées ou non à une glycémie élevée [16] pourraient promouvoir un cancer du colon. Les haricots induisent une faible élévation de la glycémie par





réactif est en général un résidu Lysine ou Arginine alors que le premier résidu du second site réactif est plus variable (Phénylalanine, Tyrosine, Leucine ou Alanine).

Les deux sites réactifs chez les BBI de Dicotylédones sont capables de réagir avec deux protéases indépendantes. Par contre, il a été montré que lorsque un site est complexé avec une protéase, l'affinité du deuxième site réactif est moindre ce qui pourrait suggérer un encombrement stérique entre les deux sites.

### 2-3-2. Effet toxique potentiel des BBI

Avant ces études de prévention du cancer colorectal, les BBI de soja étaient considérés comme des toxines qui avaient le potentiel d'inhiber la croissance de jeunes animaux et de favoriser des cancers du pancréas. Depuis, des études ont montré que les effets toxiques sur le développement de cancer du pancréas chez les rats n'est pas transposable chez l'homme et l'effet négatif sur la croissance n'est pas attribuable aux BBI. La dose toxique pour des concentrâtes de BBI est établi à 1000mg/kg car à cette dose il y a des diarrhées provoquées (peut être à cause de la quantité de matière ingérée par les animaux).

### 2-3-3. Effet sur la prévention du cancer des BBI

Dans des pays asiatiques, où la consommation de soja est beaucoup plus importante que les pays occidentaux, des études épidémiologiques suggèrent que les taux d'incidence de cancers du sein, de la prostate et du cancer colorectal sont plus faibles. Ceci pouvant être à cause de la différence de régime alimentaire entre les deux zones. La consommation accrue de soja et de produits dérivés a été suggérée comme étant la cause de la différence entre les taux de cancer. [18]

La quantité de BBI ingérée par les personnes dans ces pays pourrait donc être suffisante pour avoir un effet de prévention. Des études ont montré que des quantités faibles de 0.01% de BBI dans la ration alimentaire pourraient être suffisantes pour avoir des effets de prévention. [18]



## 2-3-4. Mécanismes de prévention potentielle

Plusieurs mécanismes d'action des BBI ont été proposés mais à ce jour, le mécanisme exact n'est pas connu. Il se pourrait aussi que plusieurs des mécanismes hypothétiques pourraient être possibles en même temps.

Parmi les mécanismes plausibles, on trouve :

- Une toxicité sélective pour les cellules pré-tumorales et pour certaines cellules tumorales.
- Plusieurs théories suggèrent que les BBI ont une activité sur la libération de radicaux libres et sur leur production, ceci permettant d'éviter des dégâts liés au processus oxydative.
- Une activité anti-inflammatoire des BBI par l'inhibition de protéases, comme l'elastase, la chymase ou bien la cathepsine G, qui sont importants dans le cycle de l'inflammation.
- Une altération sur certains effets protéolytiques ou une altération sur l'expression de certains proto-oncogènes.

## **3. Bibliographie sur la méta-analyse**

### 3-1. Définition

La méta-analyse est une démarche, qui combine un ensemble de techniques, dont le but est de réaliser une synthèse reproductible et quantifiée de plusieurs essais thérapeutiques ou de plusieurs enquêtes épidémiologiques. Cette synthèse permet d'augmenter le nombre de données, et donc de renforcer l'analyse statistique ce qui en augmente fortement la "puissance" et permet de voir qu'un effet de faible ampleur peut être significatif. L'intérêt dans le domaine de la recherche biomédicale est important car elle permet au médecin d'avoir accès à plus de données synthétiques, qui intègrent de manière efficace l'ensemble des informations disponibles. [19]

### 3-2. Généralités

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

phénomènes biologiques et à l'intervention non négligeable du hasard. De ce fait, l'étude des systèmes biologiques n'est possible qu'après l'utilisation de l'outil statistique qui permet de tirer des conclusions mais aussi les risques d'un certain degré d'erreur (risques  $\alpha$  et  $\beta$ ). Dans ce cas, une donnée expérimentale ne peut être considérée comme réelle et ne peut devenir qu'un fait scientifique que si elle a été confirmée dans des répliques de l'expérience initiale. En recherche clinique, la redondance des expériences s'impose. Les faits que l'on considérera comme définitivement acquis ne peuvent être issus que de la synthèse de plusieurs travaux. Donc, la nécessité d'une méthode de synthèse des données de la science s'impose. [19]

### 3-3. Principes généraux de la méta-analyse

La méta-analyse a pour but de réaliser une synthèse d'informations disponibles à un moment donné sur un problème donné. Cette synthèse, pour être objective, doit être obtenue de manière reproductible à travers une démarche scientifique définie.

De ce fait, il existe trois grands principes de la méta-analyse :

- Exhaustivité des essais analysés : L'analyse doit comprendre le maximum d'informations 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 des choix arbitraires influencés par les résultats.
- Quantification de l'effet du traitement : Utilisation de techniques statistiques afin de prendre en compte la nature probabiliste des résultats des essais.

### 3-4. Utilisation de la méta-analyse

La méta-analyse est utile dans plusieurs types de situation, mais l'interprétation des résultats va dépendre du contexte.

La méta-analyse peut poursuivre différents objectifs, qui sont :

- augmenter le nombre de données statistique, de la recherche d'un effet, en augmentant le nombre d'observation
- améliorer la précision de l'estimation de la taille de l'effet
- lever le doute en cas de résultats discordants
- tester le résultat le plus probable à un large éventail de patients pour le conforter

- expliquer la variabilité des résultats entre les différents essais (notamment par suite de biais dans certains essais)
- réaliser des analyses en sous-groupes
- mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine
- constater le manque de données fiables dans un domaine et mettre en place un nouvel essai
- répondre à une question non initialement posée par les essais.

Les méta-analyses montrent donc beaucoup d'intérêt lorsque les essais cliniques sont en nombre insuffisant pour donner des résultats statistiques de qualité ou lorsque la réalisation d'essais cliniques de taille importante est impossible. Elles montrent aussi beaucoup d'intérêt lorsque les essais donnent des conclusions contraires ou peu concluantes. [19]

### 3-5. Les étapes de la méta-analyse

La méta-analyse suit plusieurs grandes étapes qui sont :

- Collecte exhaustive de toutes les données actuelles de la science sur le sujet de la méta-analyse, exhaustivité difficile à atteindre parfois en raison de travaux non publiés. Un manquement à l'exhaustivité conduit à un biais appelé biais de publication.
- Sélection sans biais des études correspondant aux critères de sélection établis auparavant.
- Constitution de la base de données.
- Analyse statistique de la base de données.
- Interprétation des résultats.

Donc, on ne peut pas définir la méthode de la méta-analyse comme une simple étude statistique. En effet, l'utilisation de l'outil statistique n'est qu'une étape de la méthode. [19]

### 3-6. Les méthodes statistiques de la méta-analyse

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.

### 3-6-1. L'effet traitement

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 (appelées aussi indices d'efficacité), qui sont différentes suivant la nature binaire ou continue du critère.

Pour un critère binaire, ces mesures d'effet se déduisent des fréquences de survenue de l'événement avec et sans traitement.

Pour un critère à caractère continu, elle se déduit des valeurs de la variable utilisée comme critère 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.

### 3-6-2. Les hypothèses de la méta-analyse

Une hypothèse fondamentale est nécessaire pour donner un sens au principe de la méta-analyse. En effet, il n'est possible d'envisager de méta-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 (lorsque l'hypothèse d'homogénéité est respectée) fait appel au modèle fixe.

Ce modèle fixe est parfois réducteur mais il s'avère parfaitement adapté à de nombreuses situations. 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.

### 3-6-3. Le test d'association

Il s'agit du test statistique de l'existence d'un effet traitement, c'est à dire d'une différence entre le groupe qui reçoit le traitement étudié et le groupe de contrôle. Si ce test est significatif, alors il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun prouvé

statistiquement. S'il est non significatif, alors se pose le problème de la puissance de la méta-analyse, comme pour tout test de signification statistique.

#### 3-6-4. Test d'hétérogénéité

Le test d'hétérogénéité teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est à dire qu'il vérifie l'hypothèse d'homogénéité. Pour ce faire, 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.

#### 3-6-5. Hétérogénéité et analyse en sous-groupes

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.

#### 3-6-6. 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. [19]

# **Chapitre 2 : Meta-analyse**

## **1. Protocole expérimental**

### 1-1. Objectif

Nous désirons étudier la relation entre les cancers induits expérimentalement par administration de carcinogènes chez les rongeurs de laboratoire et l'administration d'un régime alimentaire contrôlé et enrichi avec des pois, haricots ou BBI.

Des méta-analyses ont déjà été réalisées sur les légumes en général [2] mais n'ont pas précisé les différentes sources des légumes. C'est pour cela que nous voulons préciser l'effet de certains légumes en n'incluant que les études sur les légumineuses qui contiennent des éléments protecteurs spécifiques (cf. première partie).

### 1-2. Variables

L'effet de l'alimentation avec des pois, des haricots ou de l'administration de BBI pour chaque étude va être soumis à différents facteurs de variation tels que les animaux utilisés, les traitements carcinogène employés et le régime alimentaire suivi. Nous avons donc essayé de déterminer l'ensemble de ces facteurs afin de définir un protocole pour limiter les sources de biais.

#### 1-2-1. Animaux utilisés

L'espèce, souris ou rat, est le premier facteur de variation possible. De plus, en recherche expérimentale, il existe plusieurs lignées de rats et souris bien définies qui peuvent être plus ou moins susceptibles aux traitements carcinogènes. Les études peuvent utiliser des animaux de même sexe ou bien de sexe différent.

L'âge et le poids des animaux sont variables, bien que la plupart des chercheurs utilisent des animaux tout juste sevrés lorsqu'ils débutent l'expérience.

#### 1-2-2. Environnement et condition d'élevage

L'environnement, et notamment l'alimentation des animaux, peuvent varier d'un laboratoire à l'autre, et d'une expérience à l'autre.

L'alimentation par contre sera plus ou moins contrôlée pour les études portant sur les pois et les haricots, mais les quantités administrées et consommées seront variables.

Pour les études sur le BBI, la quantité de BBI et son origine pourra être variable.

#### 1-2-3. Traitements carcinogènes

Plusieurs carcinogènes sont utilisables pour provoquer des tumeurs colorectales chez les rongeurs de laboratoire. Le 1,2-diméthylhydrazine (DMH) et son métabolite, l'azoxyméthane (AOM) sont les plus fréquemment employés mais certains chercheurs utilisent également les Amines Aromatiques Hétérocycliques (HAA).

Le «schéma thérapeutique » (voie, dose, fréquence et/ou durée d'administration) d'un même carcinogène peut être différent d'une expérience à l'autre.

#### 1-2-4. Critères de jugement

Le critère de jugement, désigné en anglais par le terme « endpoint », est un critère d'évaluation des expériences permettant d'évaluer positivement ou négativement leurs résultats. Il s'agit ici de données chiffrées obtenues à partir d'observations réelles. Ces critères peuvent être variable entre les expériences mais les plus souvent utilisées sont :

- le nombre de cryptes aberrantes et d'ACF
- la présence ou l'absence de tumeurs
- le nombre de cryptes aberrantes par foci, leur localisation et le grade des tumeurs.

Les techniques mis en œuvre pour évaluer ces critères peuvent être variables avec la fixation des matériaux étudiés, l'opérateur etc.

### 1-3. Recherche des études

Dans un premier temps, pour rechercher les articles étudiant l'effet chimioprotecteur des haricots, pois et BBI sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs, la base de données PubMed a été utilisée. En effet, cette base de recherche est gratuite et simple d'utilisation.

Cette recherche permet de recenser la plupart des articles. De plus, pour être le plus complet possible, il permet de remonter aux expériences d'origine en étudiant la bibliographie des articles trouvés.

Enfin, j'ai utilisé aussi Google Scholar qui permet de repérer les articles qui citent un article donné. L'utilisation de cet outil m'a permis de compléter la recherche Pubmed.

### 1-4. Sélection des études

Une première sélection des articles a été effectuée avant de les obtenir. Cette sélection a été réalisée à partir du titre ainsi qu'à partir du résumé lorsque celui-ci était disponible. Cette sélection pouvant être effectuée après l'obtention de l'article si le résumé n'était pas disponible. Ensuite, pour affiner cette sélection, une deuxième sélection a été effectuée sur l'ensemble de l'article après son obtention pour garantir sa qualité.

#### 1-4-1. Sélection sur le titre et résumé

Seules les études publiées en langue française ou anglaise ont été conservées pour notre étude. De plus, pour notre méta-analyse, seules les études expérimentales sur le cancer colorectal chimio-induite chez les rongeurs (rat et souris) étaient recherchées.

La lecture du titre et résumé permet normalement d'écartier les études publiées dans une langue étrangère ainsi que les études in vitro ou bien les études portant sur un différent type de cancer.

#### 1-4-2. Sélection sur l'article en entier

Cette seconde sélection permet d'exclure les articles non conformes et de qualité insuffisante.

Les critères de qualité sont :

- Les types d'animaux utilisés, si leur sexe et nombre sont précisés



- Un groupe contrôle recevant les mêmes traitements carcinogène est présent pour chaque étude. Le facteur alimentaire sera variable dans le cas des études sur les pois et les haricots.
- Le nombre d'animaux de chaque groupe d'étude est supérieur ou égal à cinq
- Le traitement carcinogène est précisé ainsi que la dose et la fréquence d'administration est précisée
- L'alimentation reçue est clairement défini pour chaque groupe d'étude.

Un autre critère de qualité peut-être si les personnes ayant examiné les colons été au courant de leur provenance ou pas. En effet, si le lecteur sait ce qu'il lit, ceci peut biaiser sa lecture et l'influencer à trouver plus ou moins de lésions. Beaucoup d'auteurs font leur lecture en aveugle donc ce biais n'intervient pas, mais quelques articles peuvent inclure ce problème. Étant donné que la lecture en aveugle n'est pas toujours précisée, ce critère peut, à tort, exclure de bons articles comme il peut en inclure des mauvaises. Nous avons choisi de faire confiance aux auteurs mais un doute persistera sur les articles sortant de manière significative de la moyenne.

## 1-5. Analyse statistique

Nous présenterons ici les choix concernant la partie statistique de la méta-analyse. Si le choix ne pouvait pas être réalisé au début, il a été fait par la suite et sera détaillé au moment de la présentation des résultats.

### 1-5-1. Logiciel utilisé pour la méta-analyse

Le logiciel choisi pour réaliser notre méta-analyse est le programme réalisé par le Cochrane Collaboration Center nommé Review Manager. Nous avons obtenu la version 5.1 à partir de leur site (<http://www.cc-ims.net/RevMan>).

Review Manager fonctionne sous Windows®, et fonctionne sans avoir besoin d'internet. Il ne permet d'élaborer que deux types de graphiques (forest plots et funnel plots), mais ces deux types sont nécessaires et suffisantes pour une méta-analyse. Ce logiciel est aussi gratuit. La gratuité, l'utilisation ainsi que les résultats donnés ont orienté notre choix vers ce logiciel. D'autres logiciels, comme easyMA, auraient pu être utilisés.

## 1-5-2. Données utilisées et calculées

### ➤ *Données binaires :*

La présence ou l'absence de tumeurs chez les animaux est une donnée binaire. Ce critère de jugement correspond à l'incidence des tumeurs.

Nous avons choisi d'utiliser le risque relatif de la présence de tumeurs pour exprimer l'effet des pois, des haricots ou du BBI sur le développement des tumeurs colorectales, car cette valeur est plus facile à interpréter que l'Odds ratio.

Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse que l'effet des pois, des haricots ou du BBI est un effet fixe. Dans le cas de données binaires, le logiciel Review Manager utilise la méthode de Mantel- Haenszel pour calculer le risque relatif.

### ➤ *Données continues :*

Bien que les nombres de cryptes aberrantes et d'ACF soient en réalité des données discontinues, nous les avons considérées comme des données continues car leur nombre est toujours grand.

Pour exprimer l'effet d'un traitement sur un critère continu, il faut choisir entre deux types de mesure d'effet. Ces mesures sont la différence des moyennes (Weighted Means Difference = WMD) et la différence des moyennes standardisée (Standardised Means Difference = SMD). Le choix entre les deux se fait essentiellement à partir de l'échelle utilisée pour mesurer le critère de jugement dans les études. Lorsqu'il est le même, on utilise le WMD et lorsqu'il est différent, on utilise le SMD. Dans le cas des cryptes aberrants ou ACF, les auteurs expriment ces nombres par cm<sup>2</sup> ou bien par colon entier. De plus, la taille des colons étant variables (espèce, alimentation, âge), l'échelle est différente ce qui justifie l'utilisation de la différence des moyennes standardisées.

## 1-5-3. Analyses

Premièrement, dans notre protocole, nous avons décidé de réaliser une méta-analyse globale, et plusieurs méta-analyses en sous-groupes, afin d'étudier l'importance des variables définies préalablement (voir 1-2-Variables,). Les méta-analyses prévues sont détaillées dans le tableau suivant.

Variable à étudier	Méta-analyse en fonction de :
Animaux	- Espèce - Sexe - Lignée
Condition d'élevage	- Alimentation (pois, haricots, BBI...)
Carcinogène	- Nature du carcinogène - Dose administrée - Voie d'administration

**Tableau 2 : Méta-analyses en sous groupes prévues**

## **2. Caractérisation des articles**

Nous allons présenter rapidement les articles inclus et exclus de la méta-analyse qui correspondent à notre sujet (Influence des pois, des haricots et du BBI sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs) suite à la sélection sur l'article en entier. Ce chapitre n'est pas indispensable à la compréhension de la méta-analyse, mais il permet au lecteur de s'y référer pour avoir des précisions sur les articles.

Cette présentation des articles permet de préciser l'origine des études, le protocole et les groupes utilisés dans le cadre de la méta-analyse. Ceci permet aussi d'expliquer les calculs, les extrapolations et les approximations réalisés s'il y en a eu. Tous les articles sont présentés qu'ils soient inclus ou exclus, car l'exclusion peut être discuté et ceci permet de justifier nos choix. De plus, un article exclus n'est pas inintéressant même s'il n'est pas rentré dans le cadre de notre méta-analyse.

### **2-1. Articles inclus**

#### **2-1-1. Daly 2007**

Les auteurs de cet article [20] ont étudié l'effet de la supplémentation, avec des isoflavones de soja, chez des rats F334 femelles qui ont été traité avec l'azoxymethane (AOM) à 20mg/kg en une fois. De nombreux paramètres ont été évalués : Poids, croissance, concentrations plasmatiques d'hormones et ce qui nous intéresse le nombre d'ACF.

Les rats ont été nourris avec l'aliment de contrôle AIN-93, auquel a été ajoutée 4g de Novasoy (pour ajouter les isoflavones de soja), après 4 jours d'accoutumance, pour les rats qui ne sont pas dans le groupe contrôle.

Il y a eu 6 groupes d'étude :

**G1** : 7 rats âgés d'un mois recevant l'AIN-93

**G2** : 7 rats âgés d'un mois recevant l'AIN-93 avec les isoflavones de soja

**G3** : 7 rats âgés de 11 mois recevant l'AIN-93

**G4** : 7 rats âgés de 11 mois recevant l'AIN-93 avec les isoflavones de soja

**G5** : 7 rats âgés de 22 mois recevant l'AIN-93

**G6** : 7 rats âgés de 22 mois recevant l'AIN-93 avec les isoflavones de soja

Tous les animaux ont été sacrifiés après 16 semaines par inhalation de CO<sub>2</sub>.

L'article ne présente que le nombre d'ACF entre tous les animaux contrôles et tous les animaux recevant du soja. C'est pourquoi, nous ne pouvons extraire qu'une étude globale qui compare les groupes 1/3/5 aux groupes 2/4/6 avec une variable "âge" non contrôlée.

Il est aussi intéressant de préciser que 3 rats de 22 mois et un de 11mois qui recevait du soja sont morts 96 heures après l'administration de l'AOM.

#### 2-1-2. St Clair 1990

L'expérience rapportée dans cet article [21] étudie l'effet de l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk sur la cancérogenèse induite par le Diméthylhydrazine (DMH) sur des souris CD-1 mâles. Les souris ont reçus des injections de DMH intra péritonéales à 7mg/kg pendant 20 semaines. Les auteurs ont suivi le poids et croissance des animaux et ont évalué le nombre de tumeurs présentes sur le foie et dans les organes digestifs en fin de manipulation.

Les animaux ont reçu une alimentation standard (non précisé) avec un ajout d'AIN-76. De plus, les groupes d'études ont aussi reçu une supplémentation avec des formes et doses différentes de BBI.

Plusieurs groupes de souris ont été étudiés :

**G1** : 42 souris contrôle négatifs (Pas de DMH et alimentation standard)

**G2a** : 64 souris DMH + alimentation standard

**G2b** : 25 souris DMH + alimentation standard + 0.5% ABBI (autoclaved BBI)

**G3a** : 59 souris Alimentation standard + 0.5% BBI

**G3b** : 5 souris Alimentation standard + 0.1% BBI

**G4a**: 96 souris DMH + Alimentation standard + 0.5% BBI

**G4b** : 24 souris DMH + Alimentation standard + 0.1% BBI

**G5** : 28 souris DMH + Alimentation standard + 0.5% SBBI (succinylated BBI)

**G6** : 10 souris Alimentation standard + 0.1% PBBI

**G7a** : 27 souris DMH Alimentation standard + 0.1% PBBI

**G7b** : 27 souris DMH Alimentation standard + 0.01% PBBI

Après 60 semaines d'étude, les animaux ont été sacrifiés.

Nous avons décomposé cet article en différentes études :

St Clair 1990 1 : comparaison de G2a et G4a

St Clair 1990 2 : comparaison de G2a et G7a

Les groupes 3 et 6 n'apportent que très peu d'informations et ne sont pas exploitables dans le cadre de notre méta-analyse. On peut en tirer d'autres expériences mais puisque on ne dispose que d'un groupe de contrôle (G2a), on ne peut pas l'utiliser trop de fois.

### 2-1-3. Hakkak 2001

Les animaux utilisés dans cet article [22] sont des rats Sprague-Dawley mâles et femelles. L'objectif de l'expérience était d'évaluer l'effet du concentrat de protéines de soja sur le développement de cancer colorectal. Les animaux ont reçu deux doses d'AOM à 15mg/kg à une semaine d'intervalle en sous-cutanée.

Deux groupes d'animaux ont été constitués :

**G1** : 42 rats avec une alimentation AIN93G modifiée dont la casein est la source de protéines

**G2** : 41 rats avec une alimentation AIN93G modifiée dont les concentrats de soja sont la source de protéines

Les animaux furent sacrifiés après 40 semaines et l'incidence des tumeurs a été évaluée.

#### 2-1-4. Azuma 1999a

Le but de cette étude [23] était d'étudier l'effet d'une portion à haut poids moléculaire (noté HMF), extrait de soja, sur les lésions précancéreuses des colons chez des rats F334 mâles. Les rats ont reçu de l'AOM par voie intra-péritonéale à 15mg/kg, 1 fois par semaine, pendant 3 semaines, pour induire les lésions précancéreuses. L'alimentation est bien détaillée dans l'article et s'agit d'une alimentation standard avec des teneurs en casein, HMF et Deoxycholate de sodium variable.

8 groupes de 5 rats ont été constitués :

**G1** : Alimentation standard avec casein et deoxycholate de sodium

**G2** : Alimentation standard avec HMF et deoxycholate de sodium

**G3** : AOM + Alimentation standard avec casein et deoxycholate de sodium

**G4** : AOM + Alimentation standard avec HMF et deoxycholate de sodium

**G5** : AOM + Alimentation standard avec casein

**G6** : AOM + Alimentation standard avec HMF

**G7** : AOM + Alimentation standard avec casein à volonté

**G8** : AOM + Alimentation standard avec HMF à volonté

En fin d'expérience, les ACF ont été dénombrés et explicités dans l'article sous forme de graphique.

Le deoxycholate de sodium semble avoir un effet sur la cancérogénèse. Donc pour éviter un biais, les groupes G3 et G4 sont comparés a part. Mais, il est intéressant de noter qu'en présence de deoxycholate de sodium l'HMF semble avoir un effet négatif sur le nombre d'ACF. L'article [34] raconte aussi que malgré l'effet négatif sur le nombre d'ACF, l'HMF prévient tout de même la formation to tumeurs.

3 études émanent de cette expérience :

Azuma 1999a 1 : Comparaison de G3-G4

Azuma 1999a 2 : Comparaison de G5-G6

Azuma 1999a 3 : Comparaison de G7-G8

#### 2-1-5. Billings 1990

Cet article [24] se penche sur la relation entre la dose et l'effet de l'ajout de BBI, dans la ration alimentaire chez des souris CD1 mâles, sur l'inhibition de la cancérogénèse induite

par le DMH. Les souris ont reçu une injection hebdomadaire de DMH à 15mg/kg pendant 20 semaines. L'alimentation est une version modifiée du régime #101 de Bio-Serve avec un ajout de BBI de forme et de dose variable détaillé ci-dessous.

7 groupes de 15 à 23 souris ont été constitués de la façon suivante :

**G1** : DMH + Aliment standard

**G2** : DMH + Aliment standard + 0.1% ABBI

**G3** : DMH + Aliment standard + 0.1% BBI

**G4** : DMH + Aliment standard + 0.01% BBI

**G5** : DMH + Aliment standard + 0.0005% BBI

**G6** : DMH + Aliment standard + 0.1% SBBI

**G7** : DMH + Aliment standard + 0.1% Chymostatin

Après 22 semaines, les animaux ont été sacrifiés et le nombre de tumeurs évalué.

Nous pouvons décomposer cette étude en plusieurs études :

Billings 1990 1 : Comparaison de G1-G3

Billings 1990 2 : Comparaison de G1-G6

L'article présente une autre étude sur la chymostatin qui ne présente pas d'intérêt pour la méta-analyse.

#### 2-1-6. Weed 1985

L'objectif de cette étude [25] était de voir l'effet de la BBI sur la cancérogénèse colorectale. Des souris mâles CD1 ont été utilisées pour la manipulation. Les souris ont reçu des injections de DMH (1 fois par semaine à 7mg/kg pendant 20 semaines) et ont été placées dans 3 groupes avec des régimes alimentaires différents.

Les 3 groupes sont décrits ci-dessous :

**G1** : DMH + aliment standard avec 25% de protéines

**G2** : DMH + aliment standard avec 15% de protéines

**G3** : DMH + aliment standard avec 25% de protéines avec ajout de 0.5% de BBI

En fin d'expérience, les animaux sont euthanasiés et le nombre de tumeurs compté.

### 2-1-7. Thiagarajan 1998

Cet article [26] relate les résultats d'une expérience menée sur des rats mâles F344.

Les ACF sont induits par 2 injections d'AOM (15 mg/kg SC) à une semaine d'intervalle. La composition exacte de l'aliment utilisé est bien détaillée dans l'article. Pour ce qui nous intéresse, les aliments peuvent être enrichis en flocons de soja, en farine de soja ou bien en génistéine extrait de soja.

7 groupes d'étude ont été composés dont 3 d'entre eux sont non objectifs pour la méta-analyse donc ne sont pas détaillés.

**G1** : AOM + Aliment standard

**G2** : AOM + Aliment enrichi avec des flocons de soja

**G3** : AOM + Aliment enrichi avec de la farine de soja

**G4** : AOM + Aliment enrichi en génistéine de soja

L'expérience a duré 14 semaines puis les animaux sont sacrifiées et le nombre d'ACF compté.

3 expériences ont été tirées de cet article :

Thiagarajan 1998 1 : Comparaison de G1-G2

Thiagarajan 1998 2 : Comparaison de G1-G3

### 2-1-8. Madar 1996

Cette expérience [28] a été menée sur des rats mâles Sprague-Dawley.

La cancérogénèse a été induite par 5 injections de DMH (20 mg/kg) à une semaine d'intervalle. L'étude avait pour but de voir l'effet d'une alimentation riche en fibres sur cette cancérogénèse. Le détail de l'alimentation est bien fourni dans l'article.

4 groupes d'une vingtaine de souris ont été constitués :

**G1** : DMH + Aliment standard

**G2** : DMH + Aliment enrichi avec des fibres de cellulose

**G3** : DMH + Aliment enrichi avec des fibres de soja

**G4** : DMH + Aliment enrichi avec des fibres d'épluchures de tomates

La comparaison de G1 et G3 va être intéressante pour notre méta-analyse.

Après 24 semaines, les animaux sont sacrifiés et l'incidence des tumeurs calculé.



## 2-1-9. Kennedy 2002

Kennedy et son équipe ont mené 3 expériences pour étudier les effets du BBI sur la cancérogénèse colorectale chez le rat. L'article [29] relate ces expériences.

Des rats Sprague Dawley mâles jeunes ont été utilisés pour cet essai. Kennedy a fait deux injections de DMH à 13.3mg/kg, 2 fois par semaine pendant 3 semaines, pour induire la cancérogénèse chez ces rats.

Les rats ont été distribués au sein de plusieurs groupes décrits ci-dessous :

➤ *Expérience 1 :*

**G1** : Alimentation standard sans exposition au DMH

**G2** : DMH + Alimentation standard

**G3** : DMH + Alimentation standard + 0.5% ABBI

**G4** : DMH + Alimentation standard + 0.5% BBIC (BBI concentré)

**G5** : DMH + Alimentation standard + 0.1% BBIC

➤ *Expérience 2 :*

**G6** : DMH + Alimentation standard

**G7** : DMH + Alimentation standard + 0.1%PBBI

**G8** : DMH + Alimentation standard + Molasses de soja

**G9** : DMH + Alimentation standard + 0.1% BBIC

**G10** : DMH + Alimentation standard + 0.1% BBIC pour la moitié de l'expérience puis alimentation standard

➤ *Expérience 3 :*

**G11** : DMH + Alimentation standard

**G12** : DMH + Alimentation standard +0.1% PBBI

**G13** : DMH + Alimentation standard +0.01% PBBI

Nous avons intégré l'article en plusieurs études à la méta-analyse

Kennedy 2002 1 : Comparaison de G2-G3

Kennedy 2002 2 : Comparaison de G2-G4

Kennedy 2002 3 : Comparaison de G6-G7

Kennedy 2002 4 : Comparaison de G6-G8

Kennedy 2002 5 : Comparaison de G11-G12

Kennedy 2002 6 : Comparaison de G11-G13

Les auteurs donnent l'incidence des tumeurs colorectales (nombre de rats atteints pour chaque groupe) et le nombre moyen de tumeurs par rat, sous forme de moyenne, sans écart type. Nous avons donc uniquement utilisé les données de l'incidence.

#### 2-1-10. Hughes 1997

Cette étude [30] évalue les effets des haricots séchés sur la cancérogénèse colorectale, provoquée par 2 injections d'AOM (15 mg/kg à 1 semaine d'intervalle), chez des rats mâles F344. Les rats ont soit eu accès à une alimentation avec la casein comme source de protéine, soit une alimentation avec des haricots séchés.

3 groupes de rats ont été composés :

**G1** : 11 Rats avec une alimentation type casein

**G2** : 21 Rats avec une alimentation type casein avec exposition à l'AOM

**G3** : 21 Rats avec une alimentation type haricot sèches avec exposition à l'AOM

Après 34 semaines, Hughes et son équipe ont évalué le nombre de tumeurs. Ce nombre est fourni en incidence ainsi qu'en moyennes avec le SE (Standard Error) donc le deux types de données pourront être utilisés.

#### 2-1-11. Hangen 2002

Cet article [31] relate les résultats d'une expérience menée sur des rats mâles F344.

La cancérogénèse est induite par 2 injections d'AOM (15 mg/kg SC) à une semaine d'intervalle.

L'aliment distribué aux rats est une version modifiée de l'AIN93G (lot contrôle) ou bien des régimes riche en haricots noir ou en Navy beans (75% de l'alimentation). L'expérience a été menée pendant 39 semaines avant le sacrifice des animaux.

La compositions des lots est la suivante :

**G1** : 28 rats avec l'aliment contrôle + AOM

**G2** : 28 rats avec les Navy Beans + AOM

**G3** : 32 rats avec les haricots noirs + AOM

En fin d'expérience le nombre de tumeurs a été évalué et les résultats sont présentés sous forme d'incidence et moyennes avec écart type.

Cette expérience va être incluse en deux versions à la méta-analyse

Hangen 2002 1 : Comparaison G1-G2

Hangen 2002 2 : Comparaison G1-G3

#### 2-1-12. Bobe 2008

Au travers de cette étude [32], Bobe et son équipe étudient l'impact de l'apport de Navy beans dans l'alimentation sur le cancer du côlon.

Ils ont utilisé des souris Ob/Ob mâles âgés de 5 semaines. Ces souris ont reçu deux doses d'AOM à 7mg/kg à une semaine d'intervalle par voie sous-cutanée.

Les souris sont réparties dans 4 groupes :

**G1** : AOM + Alimentation standard (AIN93G modifiée)

**G2** : AOM + Navy beans

**G3** : AOM + Fraction insoluble des Navy beans (Bean residue)

**G4** : AOM + Fraction soluble des Navy Beans (Bean extract)

L'expérience s'est poursuivie sur 26 semaines puis les animaux sont euthanasiés par inhalation de CO<sub>2</sub> et les colons retirés pour analyse. L'incidence des tumeurs est fournie dans l'article ainsi que le nombre de tumeurs.

De cet article, nous pouvons en tirer 2 études :

Bobe 2008 1 : Comparaison de G1-G2

Bobe 2008 2 : Comparaison de G1-G3

#### 2-1-13. Azuma 2000

Dans cet article [34], Azuma et al ont étudié l'effet sur la cancérogenèse de protéines résistantes du soja (contenus dans l'HMF). Cet effet a été quantifié en présence et dans l'absence de DCA (sodium deoxycholate).

Les animaux étaient des rats F334 mâles âgés de 4 semaines et étudiés pendant 12 ou 39 semaines. Les rats ont subi des injections d'AOM à 15mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines.

4 groupes ont été formés mais pour simplifier l'expression des données, nous avons décomposé ces 4 groupes en 8 :

- G1** : AOM + Casein sacrifié à 12 semaines de l'expérience
- G2** : AOM + HMF sacrifié à 12 semaines de l'expérience
- G3** : AOM + Casein + DCA sacrifié à 12 semaines de l'expérience
- G4** : AOM + HMF + DCA sacrifié à 12 semaines de l'expérience
- G5** : AOM + Casein sacrifié à 39 semaines de l'expérience
- G6** : AOM + HMF sacrifié à 39 semaines de l'expérience
- G7** : AOM + Casein + DCA sacrifié à 39 semaines de l'expérience
- G8** : AOM + HMF + DCA sacrifié à 39 semaines de l'expérience

Cette division permet aussi d'avoir un contrôle plus précis sur la variable temps de l'expérience.

Après sacrifice, le nombre d'ACF est évalué ainsi que l'incidence des tumeurs.

Cet article a été incorporé à la méta-analyse en plusieurs expériences :

Azuma 2000 1 : Comparaison G1-G2

Azuma 2000 2 : Comparaison G3-G4

Azuma 2000 3 : Comparaison G5-G6

Azuma 2000 4 : Comparaison G7-G8

#### 2-1-14. Silva 2009

Les auteurs de cet article [35] ont voulu voir l'influence de l'exercice physique, associé à la consommation d'un produit à base de soja fermenté (fermenté grâce à *Enterococcus faecium*), sur la cancérogénèse colorectale.

Dans l'étude, ils ont utilisé des rats Wistar SPF mâles qui furent séparés en 8 groupes de 10 animaux. La cancérogénèse est induite grâce à deux injections de DMH à 50mg/kg à une semaine d'intervalle.

La composition des groupes était la suivante :

- G1** : Aliment pour rat commercial
- G2** : AOM + Aliment commercial
- G3** : AOM + Aliment commercial + Soja fermenté + Exercice modérée
- G4** : AOM + Aliment commercial + Soja fermenté + Exercice intense
- G5** : AOM + Aliment commercial + Soja fermenté
- G6** : AOM + Aliment commercial + Exercice modérée
- G7** : AOM + Aliment commercial + Exercice intense

**G8** : AOM + Aliment commercial + Soja

Après 6 semaines d'expérience, les rats sont euthanasiés et les ACF des colons comptés.

Nous pouvons en tirer plusieurs expériences à inclure dans la méta-analyse :

Silva 2009 1 : Comparaison de G2-G5

Silva 2009 2 : Comparaison de G2-G8

Cette décomposition permettra d'annuler l'influence du variable exercice physique dans l'analyse des sous groupes.

#### 2-1-15. Davies 1999

L'objectif de Davies et son équipe était de voir l'influence de l'ajout de soja ou de seigle dans un régime à teneur élevée en matières grasses sur le développement de tumeurs chez des rats traités avec de l'AOM [36]. Les rats utilisés étaient des rats F334 Fischer mâles qui ont reçu deux injections d'AOM à 15mg/kg à une semaine d'intervalle. Le détail des régimes alimentaires suivi par les animaux est détaillé dans l'article.

Davies a constitué 6 groupes de rats :

**G1** : Alimentation à forte teneur en matières grasses

**G2** : AOM + Alimentation à forte teneur en matières grasses

**G3** : Alimentation à forte teneur en matières grasses + Soja

**G4** : AOM + Alimentation à forte teneur en matières grasses + Soja

**G5** : Alimentation à forte teneur en matières grasses + Seigle

**G6** : AOM + Alimentation à forte teneur en matières grasses + Seigle

Dans le cadre de notre méta-analyse, seul l'étude des groupes 2 et 4 est susceptible de nous intéresser. L'étude se décompose en deux parties seulement car les auteurs ont sacrifié des rats à 12 semaines et à 31 semaines après le début de l'expérience. Ils nous fournissent soit le nombre d'ACF seul (après 12 semaines) ou bien le nombre d'ACF et l'incidence des tumeurs (après 31 semaines). De ce fait, nous en tirons 2 expériences :

Davies 1999 1 : Comparaison des rats de G2-G4 sacrifiés après 12 semaines

Davies 1999 2 : Comparaison des rats de G2-G4 sacrifiés après 31 semaines

### 2-1-16. Faris 2009

La prévention du cancer colorectal par les lentilles cru et cuites ainsi que par le soja cru et cuit fut étudié par Faris dans cet article [37]. Pour ce faire, des rats F334 Fischer mâles ont reçu deux injections d'AOM à 15mg/kg à une semaine d'intervalle et ont été placés dans des groupes avec une alimentation différente. L'aliment utilisé est l'AIN93G auquel ils ont ajouté des lentilles ou du soja.

Les groupes sont décrits ci-dessous :

**G1** : AOM + AIN93G

**G2** : AOM + AIN93G + 5% de lentilles crus

**G3** : AOM + AIN93G + 5% de lentilles cuites

**G4** : AOM + AIN93G + 5% de lentilles fractionnées crus

**G5** : AOM + AIN93G + 5% de lentilles fractionnées cuites

**G6** : AOM + AIN93G + 5% de soja cru

L'expérience a duré 18 semaines, après cette durée les animaux ont été tués et le nombre d'ACF évalué.

Nous allons décomposer cette étude en 2 :

Faris 2009 1 : Comparaison de G1-G3

Faris 2009 2 : Comparaison de G1-G6

Les groupes non extraits pour la méta-analyse avaient leur intérêt mais ont du être écartés car nous n'avions qu'un seul et unique groupe de contrôle.

### 2-1-17. Feregrino-Pérez 2008

Les auteurs de cet article [38] ont étudié l'effet de polysaccharides extraits d'haricots sur la formation d'ACF chez des rats Sprague Dawley traités par l'AOM (15 mg/kg par voie sous-cutanée en 2 injections à une semaine d'intervalle).

6 groupes de rats sont formés :

**G1** : Alimentation de base

**G2** : Alimentation de base + Haricots

**G3** : Alimentation de base + Polysaccharides extraites

**G4** : AOM+ Alimentation de base

**G5** : AOM + Alimentation de base + Haricots

**G6** : AOM + Alimentation de base + Polysaccharides extraites

Les animaux sont sacrifiés après 8 semaines et les ACF dénombrés.

La comparaison de G4 et G5 (Feregrino-Pérez 2008 1) et de G4 et G6 (Feregrino-Pérez 2008 2) est intéressante pour la méta-analyse.

#### 2-1-18. Guo 2003

Dans cet article [40], l'auteur a cherché à voir si l'estrone ou les phytoestrogènes ont un effet sur la cancérogenèse colorectale en agissant sur des récepteurs à estrogènes. Pour ce faire, ils ont utilisé deux types de souris, des ER $\alpha$ Ko (récepteur ER $\alpha$  perturbé) et des Wild-Type qui ont été ovariectomisés. Les souris ont reçu les différents régimes alimentaires depuis le sevrage et à partir de la dixième semaine, elles ont reçu de l'AOM à 15mg/kg par voie intra-péritonéale 1 fois par semaine pendant 6 semaines.

Les différents groupes sont les suivantes :

**G1** : AOM + Aliment standard + Casein

**G2** : AOM + Aliment standard + Soja sans isoflavones

**G3** : AOM + Aliment standard + Soja avec Novasoy

**G4** : AOM + Aliment standard + Soja avec Genistein

**G5** : AOM + Aliment standard + Soja avec estrone

15 souris de chaque génotype étaient dans chaque groupe. Après 50 semaines, les souris ont été sacrifiées et l'incidence des tumeurs évalué.

Les expériences suivantes découlent de cette étude :

Guo 2003 1 : Comparaison de G1-G2

Guo 2003 2 : Comparaison de G1-G3

#### 2-1-19. Kim 2008

Kim et son équipe ont mené deux expériences dans cet article [41], dont l'un ne sera pas décrit car il est fait sur des cellules in vitro. Pour l'expérience in vivo, des rats F334 mâles ont été utilisés pour voir les effets des anthocyanines, contenus dans les graines de soja noir, sur la prolifération cellulaire. D'abord, la teneur en anthocyanines a été déterminée.

Ensuite, 3 groupes de rats ont été formés et ont subis deux injections d'AOM à 15mg/kg :

**G1** : Aliment Standard (type AIN76A) avec 8% de cellulose

**G2** : Aliment Standard (type AIN76A) avec 10% de Téguments de soja noir

**G3** : Aliment Standard (type AIN76A) avec 10% de Téguments de soja jaune

Après 16 semaines, les animaux ont été sacrifiés puis le nombre d'ACF compté.

Nous avons séparé cette étude en deux :

Kim 2008 1 : Comparaison G1-G2

Kim 2008 2 : Comparaison G1-G3

#### 2-1-20. McIntosh 1998

L'expérience réalisée par McIntosh ici [42] avait pour but de voir l'influence d'un régime de pois chiche et de seigle sur la cancérogénèse par rapport à un régime casein et seigle. Pour ce faire, ils ont utilisé des rats Sprague Dawley mâles qui ont reçu 3 doses de DMH à 15mg/kg à une semaine d'intervalle.

Les rats ont été séparés en 3 groupes :

**G1** : Aliment standard avec casein et amidon (contrôle)

**G2** : Aliment standard avec casein et seigle

**G3** : Aliment standard avec pois chiches et seigle

L'expérience a été arrêtée à 28 semaines. La comparaison de G1 et G3 peut être intéressant pour notre étude.

#### 2-1-21. Raju 2009

L'article [43] réalisé par Raju et al avait pour but d'étudier les effets d'une exposition aux isoflavones de soja chez des rats ayant subis un traitement à l'AOM. Les rats utilisés étaient de la lignée Sprague Dawley. Ces rats ont été exposés aux isoflavones pendant tout leur développement (isoflavones dans la nourriture de la mère, puis dans leur nourriture). Après le sevrage, les rats ont eu deux injections d'AOM à 15mg/kg et ont été soumis au régime isoflavones avec des teneurs différentes entre les groupes :

**G1** : AIN93G (contrôle)

**G2** : AIN93G + 40mg d'isoflavones de soja

**G3** : AIN93G + 1000mg d'isoflavones de soja



Après 26 semaines, les rats sont sacrifiés et l'incidence des tumeurs évalué.

Nous en avons tiré deux expériences de cette étude :

Raju 2009 1 : Comparaison de G1-G2

Raju 2009 2 : Comparaison de G1-G3

#### 2-1-22. Symolon 2004

Symolon et al ont réalisé deux expériences dans cet article [44], l'une sur des souris CF1 femelles avec une cancérogenèse chimio-induite avec le DMH, qui cherche à voir l'effet de l'ajout de sphingolipides de soja sur cette cancérogenèse. L'autre avec les mêmes sphingolipides sur la cancérogenèse chez des souris Min+. La deuxième expérience sera exclus car il n'utilise pas un modèle chimio-induite.

Les souris CF1 reçoivent 30mg/kg de DMH une fois par semaine pendant 6 semaines puis ont été soumis aux régimes alimentaires suivants :

**G1** : Aliment type AIN76A

**G2** : AIN76A avec ajout de 0.025% de GlcCer de soja (Glucosylceramide de soja)

**G3** : AIN76A avec ajout de 0.1% de GlcCer de soja

Après 4 semaines d'exposition à ces régimes, les souris sont euthanasiées et le nombre d'ACF dénombré.

Nous en avons tiré deux expériences de cette étude :

Symolon 2004 1 : Comparaison de G1-G2

Symolon 2004 2 : Comparaison de G1-G3

#### 2-1-23. Gee 2000

Gee [39] et son équipe ont cherché à voir l'effet de la génistéine sur la cancérogénèse et son impact suivant le moment d'administration. Les animaux utilisés sont des rats Wistar mâles qui reçoivent 2 injections de DMH (30mg/kg) à une semaine d'intervalle pour induire la cancérogénèse.

Les groupes constitués sont :

**G1** : Alimentation contrôle

**G2** : Alimentation contrôle + Génistéine purifiée avant injection de DMH

**G3** : Alimentation contrôle + Protéines de soja avant injection de DMH

**G4** : Alimentation contrôle + Génistéine purifiée après injection de DMH

## **G5** : Alimentation contrôle + Protéines de soja après injection de DMH

Seule la comparaison de G1-G4 et G1-G5 vont être inclus car les groupes 2 et 3 arrêtent le traitement au moment de l'induction de la cancérogénèse.

### 2-1-24. Sung et Choi

Sung et Choi ont conduit 3 expériences [45][46][47] avec des protocoles similaires publiés entre 2008 et 2011. Nous allons expliciter le protocole global puis spécifier les différences entre elles et nos conclusions sur les articles. Ces expériences avaient pour but de voir l'effet des isoflavones de soja sur la cancérogénèse colorectale ainsi que l'effet des fructooligosaccharides.

Pour cela, ils utilisent des rats Sprague-Dawley mâles traités avec du DMH 2 fois par semaine pendant 4 semaines à la dose de 20mg/kg. Après 12 semaines, ils évaluent le nombre d'ACF ainsi que d'autres paramètres comme le pH intra-intestin...

#### *2-1-24-a. Choi 2008a*

Dans cette expérience [45], ils ont donnée aux lots expérimentaux un régime AIN93 modifié avec l'ajout d'isoflavones de soja à teneur variable et des fructooligosaccharides à 6%. Les groupes étaient les suivants :

**G1** : AIN93 sans injection d'AOM

**G2** : AIN93 avec injection d'AOM

**G3** : AIN93 + 6% FOS (fructooligosaccharides) avec injection d'AOM

**G4** : AIN93 + 10mg SI (Isoflavones de soja) +6% FOS avec injection d'AOM

**G5** : AIN93 + 50mg SI + 6% FOS avec injection d'AOM

**G6** : AIN93 + 150mg SI + 6% FOS avec injection d'AOM

**G7** : AIN93 + 500mg SI + 6% FOS avec injection d'AOM

De cette étude, nous en tirons 2 expériences :

Choi 2008a 1 : Comparaison de G2-G5

Choi 2008a 2 : Comparaison de G2-G7

### *2-1-24-b. Choi 2008b*

Pour cette expérience [46], la teneur en isoflavones de soja est fixée à 1000mg/kg d'aliment et la teneur en FOS est variable. Puisque le FOS n'est pas l'intérêt de notre étude, la plupart de cet article ne nous concerne pas. Par contre, l'étude des groupes suivants de l'expérience peut être intéressante :

**G1** : AIN93 avec injection d'AOM

**G2** : AIN93 + 1000mg SI avec injection d'AOM

### *2-1-24-c. Choi 2010*

Cette expérience [47] reprend un protocole fortement similaire à [45] mais sans l'ajout de FOS. Les groupes sont les suivants :

**G1** : AOM + Aliment standard

**G2** : AOM + Aliment standard + 10mg SI

**G3** : AOM + Aliment standard + 50mg SI

**G4** : AOM + Aliment standard + 150mg SI

**G5** : AOM + Aliment standard + 500mg SI

Il en ressort les expériences suivantes :

Choi 2010 1 : Comparaison entre G1-G3

Choi 2010 2 : Comparaison entre G1-G5

### 2-1-25. Boateng 2008

Dans cet article [48], l'objectif était de voir les propriétés anti-tumorales et cytotoxiques de haricots rouges séchés dans des modèles *in vivo* et *in vitro*. Les propriétés cytotoxiques ont été étudiées *in vitro* et donc ne nous concernent pas.

Pour le modèle animale, ils ont utilisé des rats F334 mâles qui ont reçu des injections d'AOM (16mg/kg en 2 fois) et ont reçu une des alimentations suivantes :

**G1**: AIN93

**G2**: AIN93 + 20% Haricots rouges

Les ACF ont été quantifiés après 17 semaines. D'autres rats sont sacrifiés après 45 semaines pour pouvoir compter les tumeurs.

### 2-1-26. Vergara-Castañeda 2010

Pour cette étude [49], Vergara-Castañeda et son équipe ont cherché à voir l'effet d'haricots cuits et de leur portion non digestible dans un modèle in vivo de cancérogenèse.

Pour cela, ils ont utilisé des rats Sprague Dawley mâles et ont constitué les groupes d'étude suivants :

**G1** : Alimentation standard

**G2** : Alimentation standard + Haricot cuits

**G3** : Alimentation standard + Portion non digestible

**G4** : AOM + Alimentation standard

**G5** : AOM + Alimentation standard + Haricot cuits

**G6** : AOM + Alimentation standard + Portion non digestible

Les injections d'AOM sont réalisées deux fois à une semaine d'intervalle à la dose de 15mg/kg.

Les rats sont sacrifiés 7 semaines après la dernière injection d'AOM et les ACF sont comptés.

On peut en tirer deux études pour inclure dans la méta analyse :

Vergara-Castañeda 2010 1 : Comparaison de G4 et G5

Vergara-Castañeda 2010 2 : Comparaison de G4 et G6

### 2-1-27. Boateng 2007

Boateng et al ont étudié dans cet article [50] l'effet de certains haricots séchés sur la formation d'ACF chez des rats Fischer F334 mâles. Pour ce faire, les rats ont subi des injections d'AOM à 16mg/kg par voie sous cutané (2 injections à une semaine d'intervalle) et ont été soumis à des régimes alimentaires avec de l'AIN93 avec un complément d'haricots séchés :

**G1**: AIN93

**G2**: AIN93 + 20% Pinto Beans

**G3**: AIN93 + 20% Black eyed Peas

**G4**: AIN93 + 20% Soy Beans

Les rats ont été euthanasiés à l'âge de 17 semaines et les ACF comptabilisés.

Seront incluses dans la méta-analyse, les expériences suivantes :

Boateng 2007 1: Comparaison G1-G2

Boateng 2007 2: Comparaison G1-G3

Boateng 2007 3: Comparaison G1-G4

## 2-2. Articles exclus

### 2-2-1. Azuma 1999b

Azuma [33] a étudié l'incidence des tumeurs induites par 3 injections d'AOM à une semaine d'intervalle (15 mg/kg/semaine) chez des rats mâles F344 nourris avec une alimentation avec une source de protéine variable (casein, HMF de soja ou bien du caillé de soja). Ces différents régimes constituent l'alimentation de 3 différents groupes expérimentale.

Les animaux ne sont pas sacrifiés pour cette étude mais l'incidence des tumeurs est évaluée par endoscopie. La personne qui réalise l'endoscopie n'est jamais précisée et donc nous ne savons pas si l'opérateur est au courant de quel lot provient le rat.

Ce manque de précisions a amené l'article à être exclus de la méta-analyse.

### 2-2-2. Murillo 2004

Murillo a étudié dans cette étude [27] l'effet de la farine de garbanzo et de soja distribué à des souris GF-1 femelle sur la cancérogénèse induite par des injections d'AOM. L'AOM a été administré à la dose de 10mg/kg 1 fois par semaine pendant 2 semaines. L'alimentation, hormis la supplémentation avec les farines, n'est pas détaillée dans l'article.

4 groupes de 5 souris ont été composés :

**G1** : AOM + Aliment sans suppléments

**G2** : AOM + Aliment + 10% farine de garbanzo

**G3** : AOM + Aliment + 10% farine de soja

**G4** : AOM + Aliment + 10% farine mixte (5% de chaque)

Cet article a été exclus car le SD des ACF par colon n'est pas disponible et n'a pas pu être obtenu auprès de l'auteur.

## 2-3. Bilan des données

Parmi les 32 articles trouvés, nous en avons retenu 30. Nous avons cependant exclus quelques études parmi ces articles. A l'aide de ces 30 articles, nous avons extraits 58 études. Un articles contient souvent plusieurs études qui utilisent des régimes alimentaires différents, ceci pose un problème au niveau du groupe témoin qui se retrouve a être inclus plusieurs fois dans la méta-analyse mais il est difficile d'éviter ce problème.

### 2-3-1. Critères de jugement

35 études qui regroupent un total de 731 animaux ont utilisé les ACF comme critère de jugement. Très peu d'auteurs fournissaient le nombre de cryptes aberrantes donc nous n'avons pas utilisé ce critère de jugement. Le nombre d'ACF à plus de 4 cryptes aberrants était plus souvent disponible.

23 études avec un total de 1561 animaux ont utilisé les tumeurs comme critère de jugement. L'incidence est toujours disponible et parfois le nombre moyen de tumeurs est disponible.

### 2-3-2. Animaux utilisés

L'espèce animale la plus utilisée dans les études retenues est le rat. 24 études utilisent des souris dont 19 utilisent l'incidence des tumeurs comme critère de jugement.

Les rats sont soit des rats Fischer 344 (F344) (50%) soit des Sprague-Dawley (50%), à l'exception de deux articles qui utilisent des rats Wistar.

Les souris sont beaucoup plus variées avec des CD-1, CF-1, ER $\alpha$ KO, Wild Type, ob/ob.

Les mâles sont les animaux les plus utilisés pour les deux espèces. 3 articles ont utilisé des femelles et une étude a utilisé les deux.

### 2-3-3. Régimes alimentaires

Les régimes sont très variés (liée aux paramètres de la méta-analyse), mais les régimes sont souvent du type AIN93 + X (X étant un aliment ou un constituant provenant des pois ou

haricots). Quelques articles préfèrent un aliment commercial autre que l'AIN93 mais précisent en général sa composition.

#### 2-3-4. Carcinogènes

Toutes les études emploient l'AOM ou bien le DMH comme carcinogène. Dans l'article de Symolon, sa deuxième expérience (exclus de la méta-analyse) n'a utilisé aucun traitement carcinogène sur des souris Min+, qui ont spontanément des tumeurs intestinales.

Les doses totales d'AOM injectées vont de 14 mg/kg (2 injections de 7 mg/kg à une semaine d'intervalle) à 45 mg/kg (3 injections de 15mg/kg). Beaucoup d'études utilisent une dose de 30mg/kg.

Les doses cumulées de DMH injectées varient entre 45 et 300 mg/kg.

### **3. Résultats**

#### 3-1. Vérification de l'absence de biais de publication

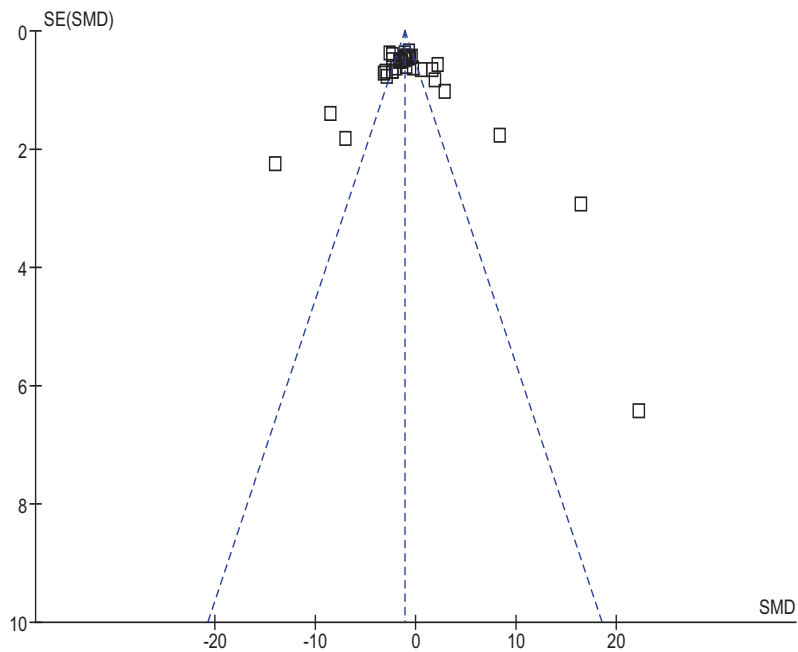
Il est important de vérifier l'absence de biais de publication dans une méta-analyse. En effet, les auteurs ont souvent tendance à publier les études qui montrent un effet significatif du traitement étudié, qui pourrait rendre les études avec peu ou pas d'effet difficile à trouver lors des recherches (car on cherche les données publiées). Afin de vérifier l'absence de ce biais, il existe une représentation graphique appelée « Funnel plot ».

Nous avons donc réalisé un funnel plot pour nos critères de jugement du nombre d'ACF (figure 11) et l'incidence des tumeurs (figure 12).

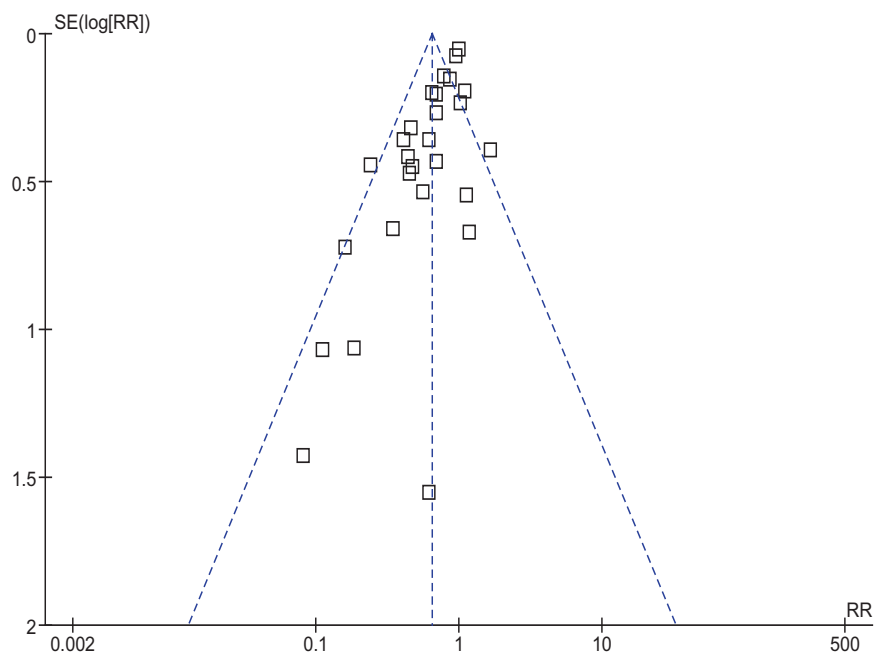
Sur ces funnel plot, on observe qu'ils sont tous les deux à peu près symétrique par rapport à l'axe vertical, qui représente l'estimation de l'effet global. Cette symétrie indique que nous avons à la fois des essais qui montrent un effet positif et d'autres qui montrent un effet négatif. Le biais de publication semble donc limite pour les deux critères de jugement. Sur la figure 11 il y a une étude dissymétrique de coordonnées 22/7 environ mais puisque elle est contraire à l'hypothèse de protection ca fait plus penser a une absence de biais. Pour la figure

12 il y a 4 études protecteurs qui n'ont pas de symétrie qui montre un biais de publication pour ces études (Azuma 2003 3, Kennedy 2002 6, St Clair 1990 1 et Weed 1985).

De plus, la plupart des études sont regroupée en haut des funnel plot avec un SE faible ce qui indique une bonne précision au sein de ces études.



**Figure 11 : Funnel plot pour le critère ACF**



**Figure 12 : Funnel plot pour le critère incidence des tumeurs**



### 3-2. Méta-analyse globale utilisant un modèle fixe

Dans un premier temps, nous avons effectué une méta-analyse globale qui utilise un modèle fixe.

#### 3-2-1. Nombre d'ACF et modèle fixe

La Figure 13 ci-dessous présente le forest plot obtenu en utilisant tous les essais pour lesquels le nombre d'ACF était disponible.

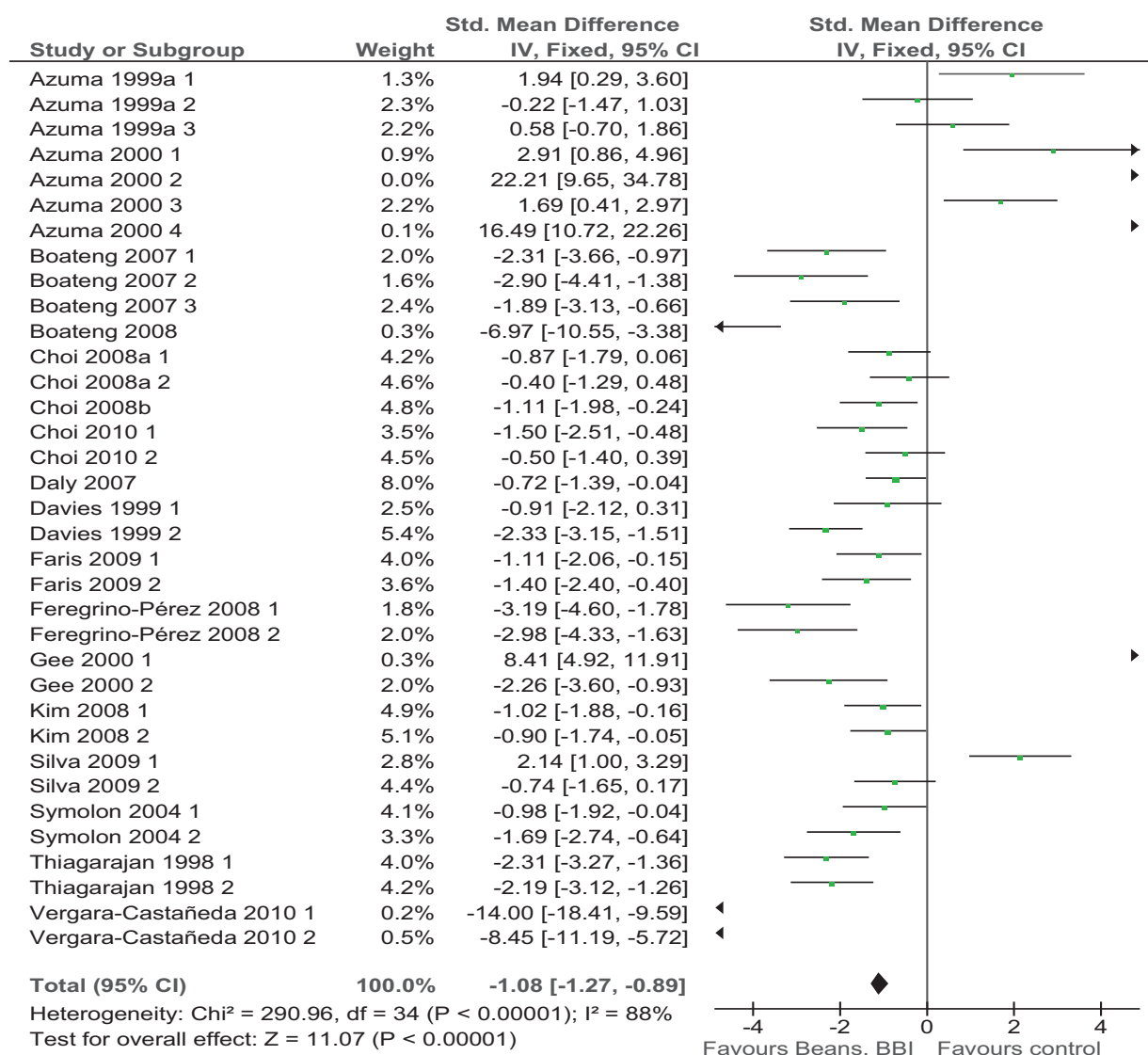


Figure 13 : Forest plot pour le critère ACF avec un modèle fixe

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse car le «p» qui accompagne le test du  $\text{Chi}^2$  est inférieur à 0,00001.

### 3-2-2. Incidence des tumeurs et modèle fixe

La Figure 14 ci-dessous présente le forest plot obtenu en utilisant tous les essais pour lesquels l'incidence des tumeurs était disponible.

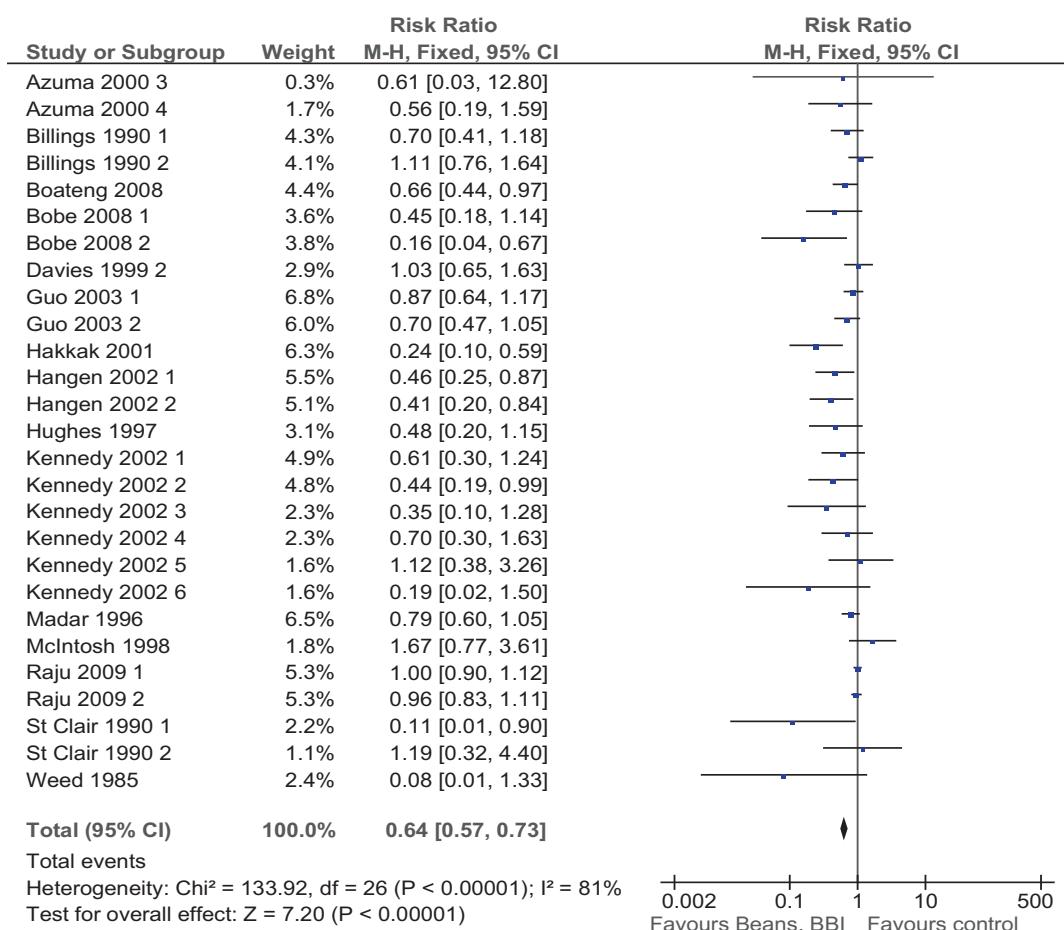


Figure 14 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs avec un modèle fixe

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée aussi pour cette analyse car le « p » qui accompagne le test du  $\chi^2$  est inférieur à 0,00001 et on utilise en général une valeur de 0,05 comme seuil d'acceptation.

### 3-2-3. Conclusion sur le modèle fixe

On utilise le modèle fixe lorsque l'on veut obtenir la meilleure estimation possible d'un effet que l'on estime identique pour chaque essai. Dans le cadre de notre méta-analyse, les facteurs de variabilité sont si nombreux (nombreuses études avec des protocoles variables) qu'il est impossible d'imaginer que l'effet du traitement est similaire dans chaque essai. Il sera sujet des interactions entre les différents facteurs de variation.

L'utilisation d'un modèle aléatoire permettra de prendre en compte cette variation de l'effet du traitement, sans pour autant expliquer l'hétérogénéité que l'on observe entre les différents essais. Dans un deuxième temps, nous allons procéder à une méta-analyse globale en utilisant le modèle aléatoire de Der Simonian et Laird, puis aux méta-analyses en sous-groupes prévues dans le protocole, afin d'étudier l'influence des différents facteurs de variation sur l'effet standardisé.

La réalisation d'une première méta-analyse en utilisant un modèle fixe n'est cependant pas inutile. En effet, le modèle aléatoire a pour objectif d'estimer l'effet moyen du traitement. Pour cela, ce modèle se base sur l'hypothèse que l'effet du traitement est distribué suivant une loi normale. Lorsque l'effet du traitement que l'on étudie est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale, l'effet standardisé calculé avec le modèle fixe est très proche de l'effet standardisé calculé avec le modèle aléatoire. Si ce n'est pas le cas, cela signifie que l'on a calculé un effet qui ne correspond à aucune situation réelle.

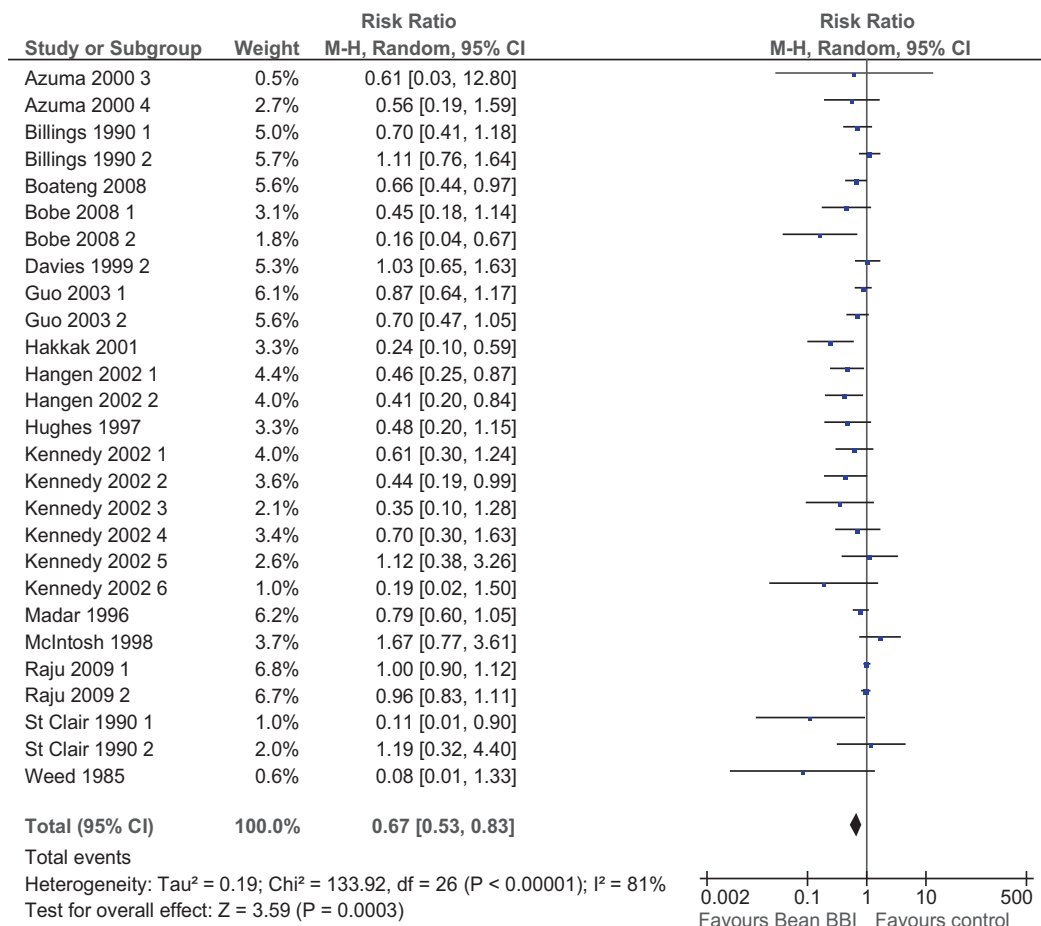
### 3-3. Méta-analyse globale utilisant un modèle aléatoire

Dans un premier temps, nous avons réalisé une méta-analyse globale (utilisant tous les essais) en modèle aléatoire.

#### 3-3-1. Incidence des tumeurs et modèle aléatoire

On observe que le modèle aléatoire prend en compte l'hétérogénéité dans le calcul du risque relatif, mais il ne permet ni d'éliminer ni d'expliquer cette hétérogénéité (le « p » du test du Chi<sup>2</sup> est toujours le même).

On observe aussi que le risque relatif (RR) entre le modèle aléatoire et le modèle fixe est comparable. Cependant l'intervalle de confiance, qui exclu toujours la valeur "1.00", est un peu plus grand que dans le modèle fixe : [0.53-0.83] au lieu de [0.57-0.73] On peut donc en conclure que le choix du modèle n'est pas exagéré et que l'effet est représentatif d'une situation réelle. Le modèle fixe, s'il avait été acceptable, aurait permis de resserrer l'intervalle de confiance.



**Figure 15 : Forest plot pour le critère incidence de tumeurs avec un modèle aléatoire**

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, avec une valeur p de 0,0003, ce qui signifie que l'effet des divers types d'alimentation contenant des légumineuses ou leur extrait BBI sur l'incidence des tumeurs est statistiquement différent de zéro. Le risque relatif pour le critère d'incidence des tumeurs est de 0,67. Cela signifie que l'administration des aliments avec des légumineuses aux rats les protège contre la cancérogenèse colorectale, multiplie leur chance de développer une ou plusieurs tumeurs par 0,67 par rapport aux rats qui ne reçoivent pas les aliments étudiés.

### 3-3-2. Nombre d'ACF et modèle aléatoire

On constate ici encore que le recours au modèle aléatoire n'a pas permis d'éliminer l'hétérogénéité (ce n'est pas son rôle).

L'effet des aliments ajoutés sur le critère ACF est statistiquement différent de 0 (rejet de l'hypothèse nulle du test d'association).

L'estimation de l'effet standardisé commun est assez proche de celui obtenu avec le modèle fixe (-1.02 contre -1.08), donc l'utilisation du modèle aléatoire n'est pas remise en cause.

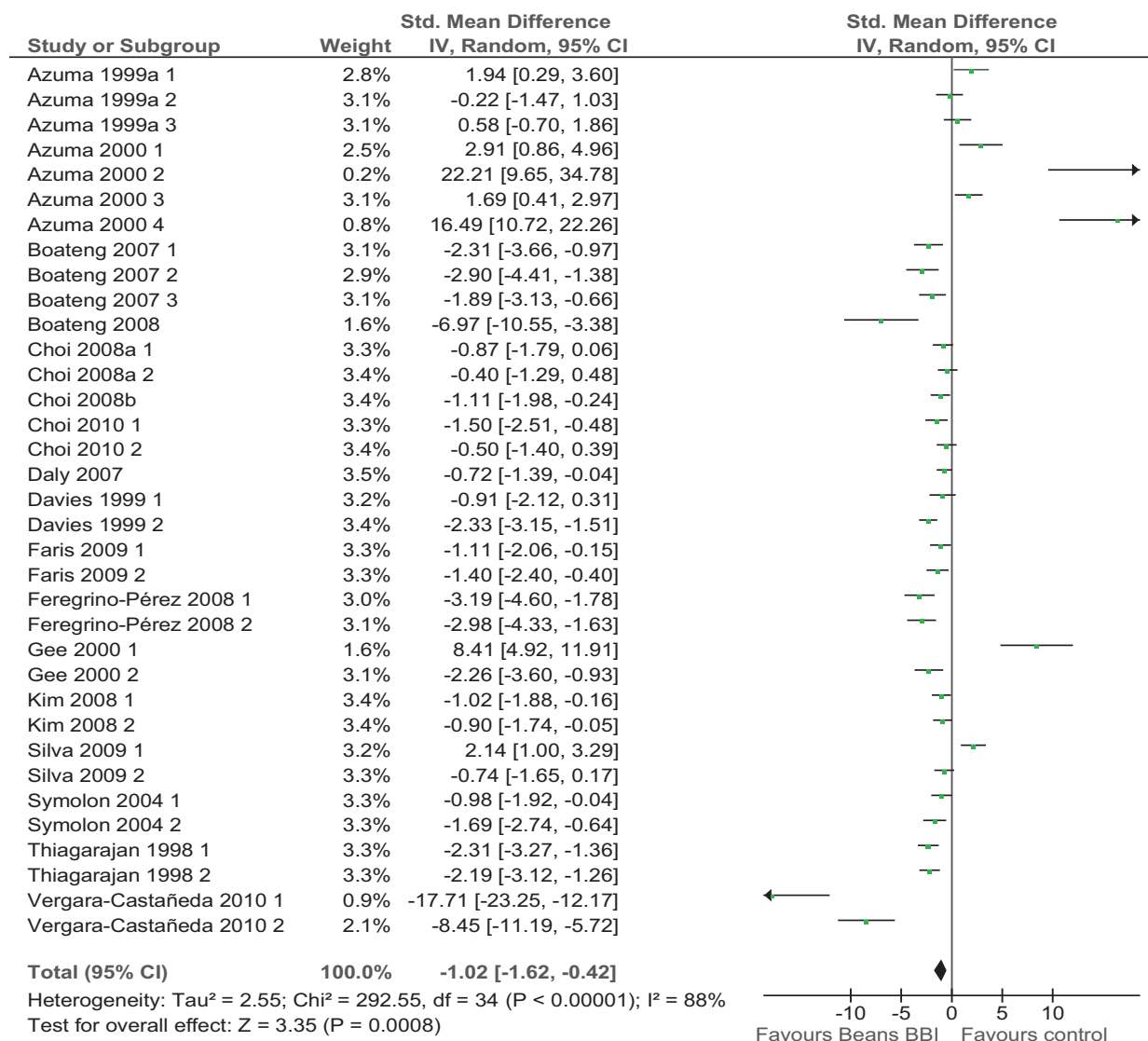


Figure 16 : Forest plot pour le critère ACF avec un modèle aléatoire

### 3-3-3. Conclusion sur le modèle aléatoire

Les résultats sont cohérents dans les deux cas et exploitables. Pour chaque critère, on voit que les aliments contenant des légumineuses ou leur extrait BBI exercent un effet inhibiteur sur la cancérogénèse colorectale.

Les méta-analyses en sous groupes vont permettre plusieurs choses :

- Identifier les facteurs de variation les plus importants pour l'effet inhibiteur

- Permettre de préciser si un ou plusieurs aliments ou constituants sont responsable de l'inhibition
- Déterminer éventuellement la source d'hétérogénéité prépondérante

### 3-4. Méta-analyses en sous-groupes (modèle aléatoire)

#### 3-4-1. Variable Animale

##### *3-4-1-1. Lignée et espèce*

Ces deux facteurs de variation ont été étudiés ensemble. Les sous-groupes d'étude sont les suivantes : Rats Sprague-Dawley, Rats F334, Rats Wistar, Souris CD1.

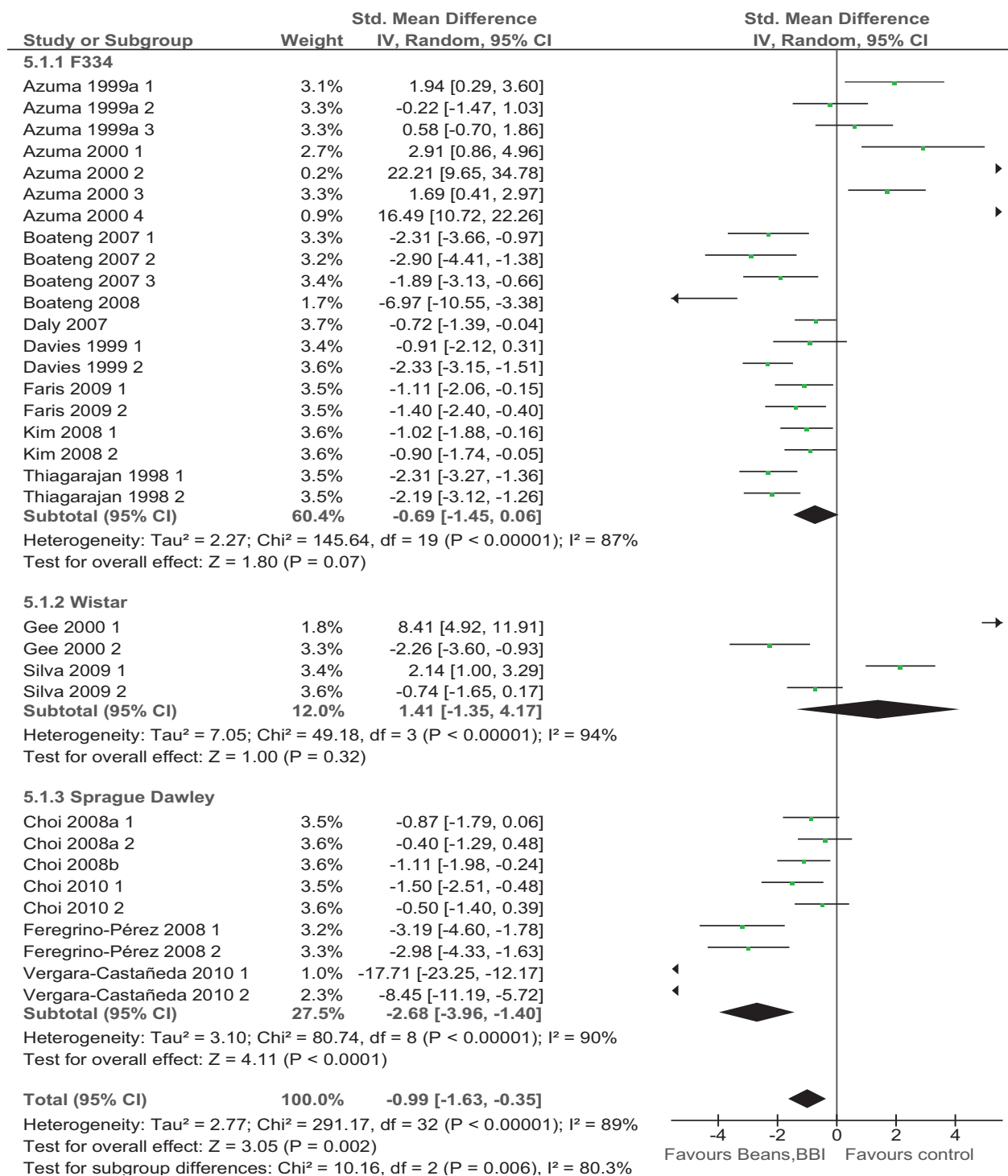
Les études de Guo et Bobe ne sont pas incluses ici car ils utilisent des lignées de souris particulières dans chaque cas (ob/ob pour Bobe et ER $\alpha$ KO pour Guo), ce qui constitue un groupe de souris très particulier pour chacun d'entre eux. Cela n'apporte pas grand intérêt à la méta-analyse.

##### ➤ ***Critère de jugement : nombre d'ACF***

Aucun essai utilisant les ACF comme critère de jugement n'emploie les souris comme espèce d'étude. Le sous groupe F334 représente environ le moitié des individus, le sous groupe Sprague-Dawley un tiers puis le reste sont des rats Wistar.

Cette analyse en sous-groupe ne permet pas d'expliquer l'hétérogénéité entre les études car chaque groupe demeure hétérogène.

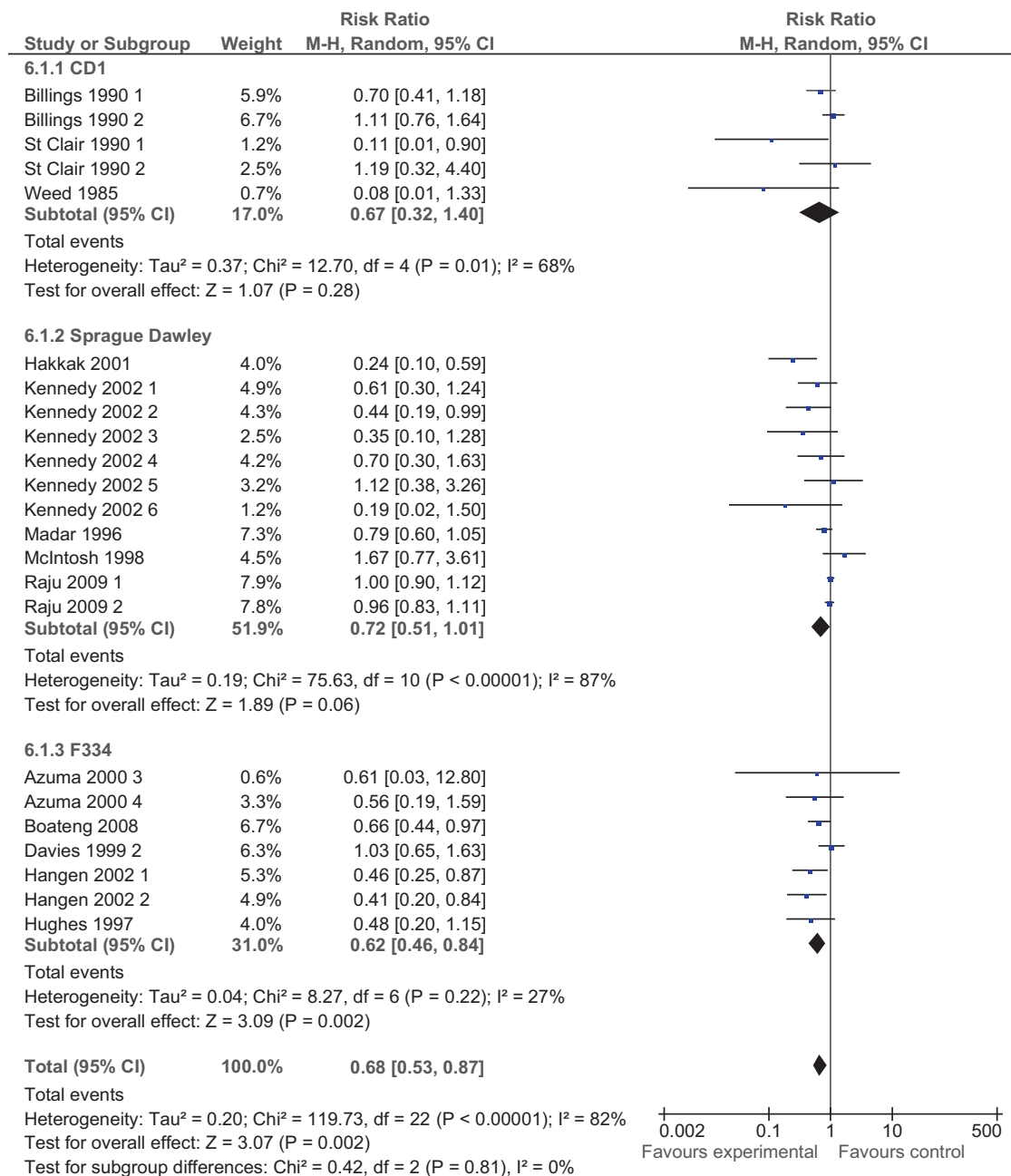
L'effet des aliments ajoutés est non significatif chez les rats F334 (ES = -0.69 ; IC = [-1.45 ; 0.06]) ainsi que chez les rats Wistar (ES = 1.41 ; IC = [-1.35 ; 4.17]). Alors que chez les rats Sprague-Dawley, il est significatif et important (ES = -2.68 ; IC = [-3.96 ; -1.40])



**Figure 17 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de la lignée et espèce des individus**

➤ **Critère de jugement : Incidence des tumeurs**

Pour ce critère de jugement, seul 3 des sous-groupes sont présents. En effet, aucune étude n'étudie l'incidence des tumeurs avec des rats Wistar. L'hétérogénéité est présente dans chaque sous-groupe. L'effet des aliments ajoutés est significatif chez les rats F334 mais pas chez les souris CD1 et les rats Sprague Dawley.



**Figure 18 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction de la lignée et espèce des individus**

Le risque relatif du sous-groupe Rats Sprague-Dawley est  $RR = 0,72$  ;  $IC = [0,51 ; 1,01]$ .

Le risque relatif du sous-groupe Rats F344 est  $RR = 0,62$  ;  $IC = [0,46 ; 0,84]$ .

Entre ces deux groupes, l'écart est très faible et est semblable aux valeurs de la méta-analyse globale

Les aliments semblent bénéficier aux rats mais pas aux souris CD1.



➤ ***Conclusions sur le facteur de variabilité "Espèce et lignée"***

Peu d'études utilisent des souris CD-1 et il n'y a pas d'effet significatif chez celles-ci. De plus, toutes les études utilisant des souris ajoutent l'inhibiteur de Bowman-Birk à l'alimentation et donc celle-ci ne semble pas avoir d'effet chez les souris CD-1.

Les rats Wistar ne montrent pas d'effet positif avec les aliments ajoutés mais seulement 2 articles (avec 6 études extraites) utilisent des rats Wistar.

Pour les critères de jugement ACF, l'alimentation a un effet protecteur chez les rats Sprague-Dawley mais le critère incidence des tumeurs donnent des résultats non significatives. De même, les deux critères ne sont pas en accord chez les rats F334. Pour les rats F334, le critère "incidence des tumeurs" montre un effet protecteur significatif alors que le critère "ACF" donne des résultats non significatives. Au sein des études, pour le critère ACF, l'étude Azuma 2000 est la source des résultats non significatifs (sans celle-ci un effet positif est obtenu). Or dans cet article, l'auteur fait part de son observation que l'HMF (extrait de soja ajoutée à l'alimentation), bien qu'il augmente le nombre de lésions pré-néoplasiques (ACF), il diminue tout de même l'incidence des tumeurs. Cette étude utilise les deux critères de jugement lors des expériences avec 2 groupes expérimentales. Un effet protecteur chez les rats F334 est donc observé.

*3-4-1-2. Sexe*

➤ ***Critère de jugement : nombre d'ACF***

Seulement 3 articles (avec 5 études extraites) utilisent des rats femelles. Les deux sous-groupes sont hétérogènes et montrent tous les deux un effet protecteur significatif.

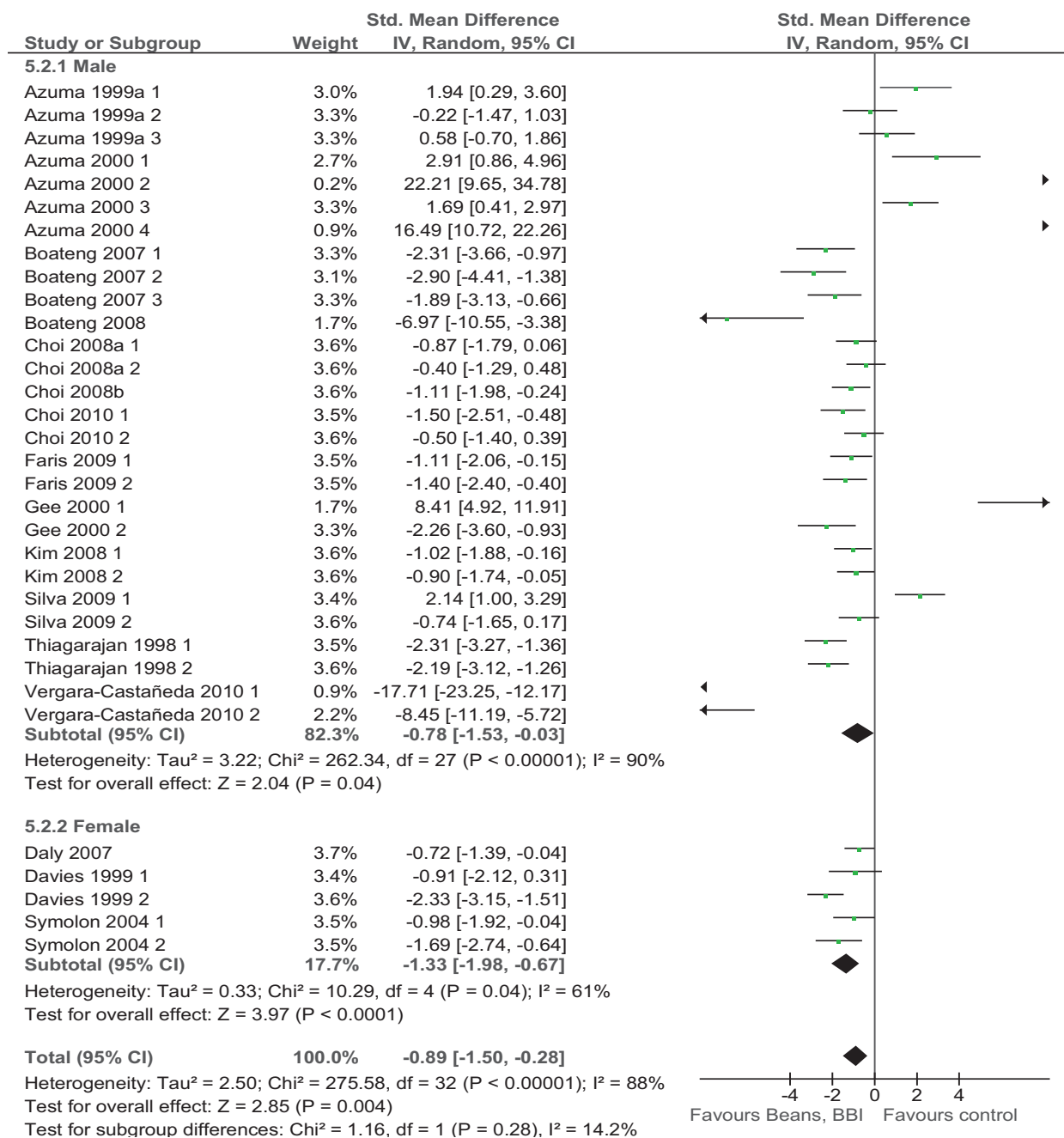


Figure 19 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction du sexe des individus

➤ *Critère de jugement : Incidence des tumeurs*

Pour l'incidence des tumeurs, les graphiques ne sont pas représentés car seulement trois études ont utilisé des femelles dont deux qui proviennent de l'article de Guo, et donc les graphiques n'apportent pas grand chose. Ce sous-groupe est homogène et l'effet des aliments ajoutés est significatif avec un risque relatif de 0.85 [0.68, 1.05].

➤ ***Conclusion pour le variable "sexe"***

Cette analyse en sous-groupe n'apporte pas beaucoup d'informations car plus de 80% des individus étudiés sont des mâles. On ne constate pas vraiment de différence entre l'effet sur les mâles et l'effet sur les femelles. Donc dans notre analyse, le sexe ne semble pas être un facteur de variation sur l'effet des aliments.

3-4-2. Variable Alimentation

Ce sous-groupe va être très intéressant car il va permettre de séparer les différents aliments qui ont été inclus dans les rations des rongeurs et voir leur effet individuel si le nombre d'études le permet.

➤ ***Critère de jugement : nombre d'ACF***

Pour ce critère, on distingue 4 grands groupes: Les études qui ajoutent des isoflavones de soja, ceux qui ajoutent du soja (protéines, fibres), ceux qui utilisent des haricots ou des lentilles puis ceux qui ajoutent de la génistéine. Le dernier groupe n'a peu d'intérêt car il ne comprend qu'une étude.

Tous les sous-groupes sont hétérogènes sauf celui des isoflavones qui lui est homogène. L'homogénéité du sous-groupe provient du fait que la plupart des études dans ce sous-groupe sont réalisées par Choi, qui a utilisé un protocole très semblable entre ses expériences en ne jouant que sur le facteur alimentation.

L'ajout d'isoflavones (ES = -0.81 ; IC = [-1.16 ; -0.46]) et l'ajout de Haricots/Lentilles (ES = -4.03 ; IC = [-5.55 ; -2.50]) montrent des effets protecteurs significatifs, mais le sous-groupe soja, quant à lui, ne montre pas ces effets pour le critère ACF.

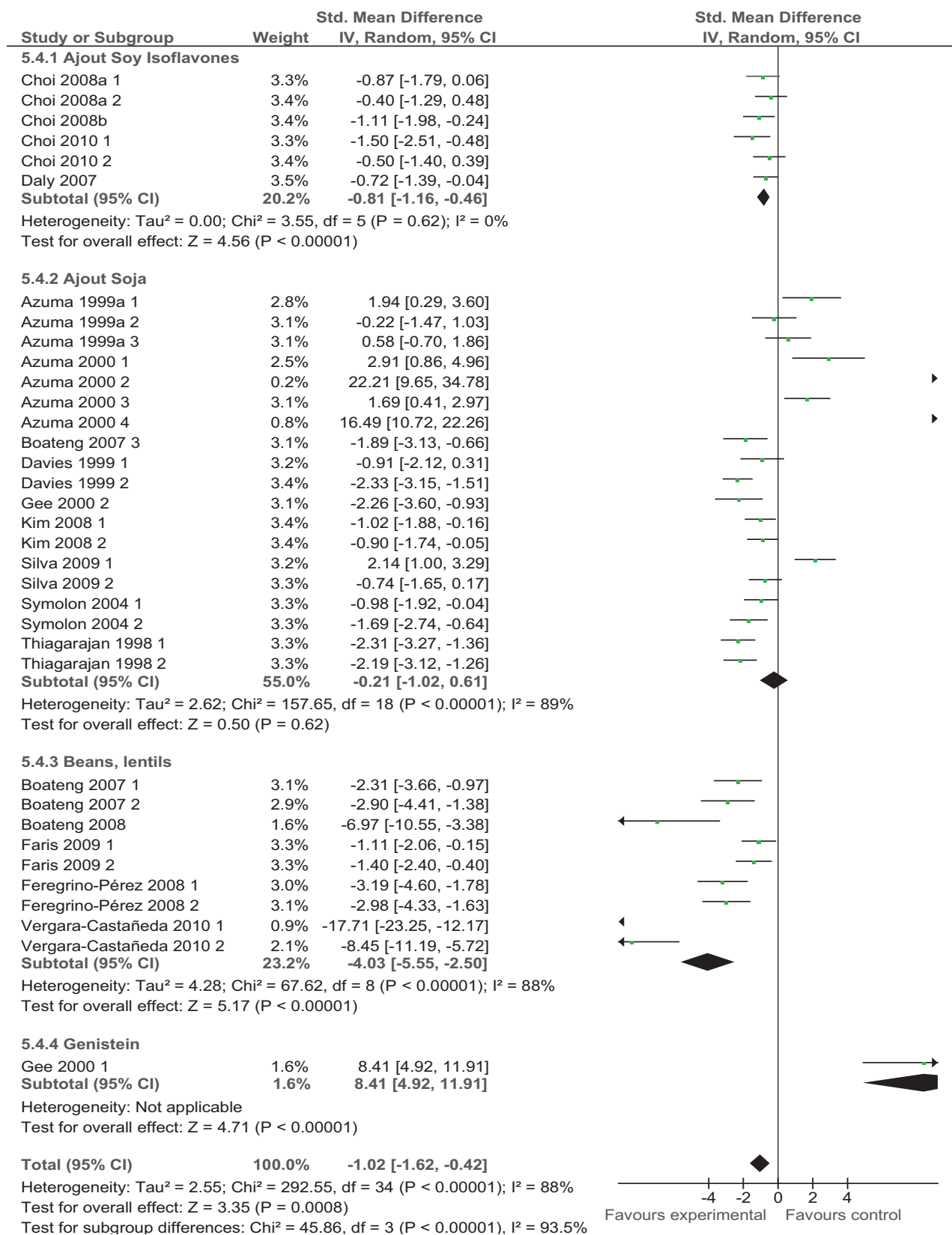


Figure 20 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction des aliments ajoutés

➤ Critère de jugement : Incidence des tumeurs

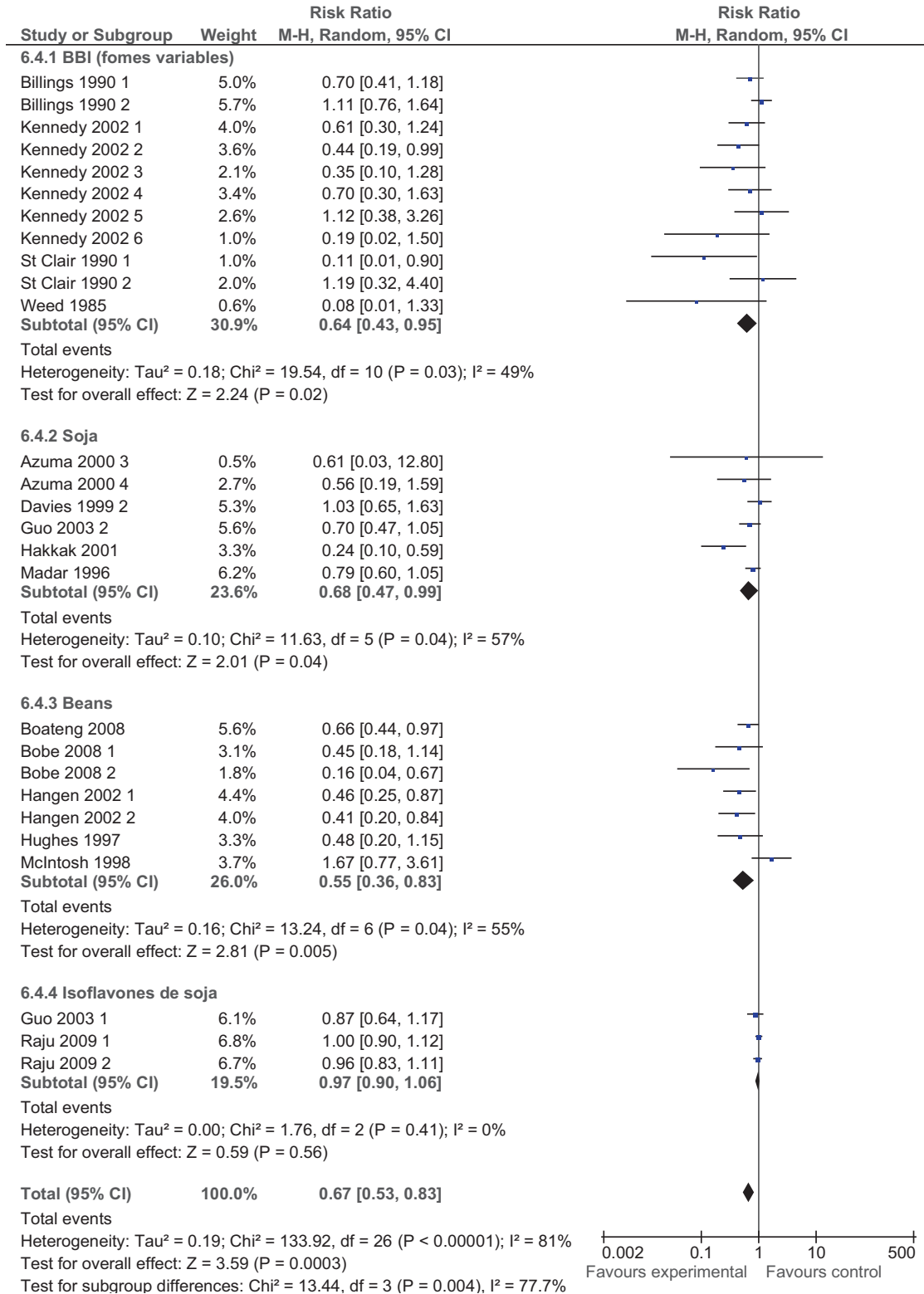


Figure 21 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction des aliments ajoutés

Pour l'incidence des tumeurs, nous avons pu obtenir 4 sous-groupes qui sont : BBI (ajout de l'inhibiteur proteasique de Bowman Birk), Soja (ajout de soja brut ou d'un dérivé autre que le BBI et les isoflavones), Beans (Haricots séchés ou non) et Isoflavones de soja.

Cette étude ne permet pas d'éliminer l'hétérogénéité de tous les sous-groupes car 3 d'entre eux restent hétérogènes sauf le sous-groupe isoflavones. L'hétérogénéité est cependant diminuée.

Les sous-groupes BBI, Soja et Beans montrent un effet significatif sur la cancérogénèse avec des risques relatifs de 0.64 [0.43, 0.95], 0.68 [0.47, 0.99] et 0.55 [0.36, 0.83] respectivement.

#### ➤ *Conclusions sur le variable "Alimentation"*

Globalement, les résultats montrent des effets protecteurs significatifs pour chaque aliments ajouté, sauf pour le soja avec le critère ACF (mais un effet significatif est observée pour l'incidence des tumeurs) et pour les isoflavones avec le critère incidence des tumeurs (effet significatif avec un sous-groupe homogène pour le critère ACF).

Les sous-groupes ont rarement pu éliminer l'hétérogénéité (sauf dans un cas).

### 3-4-3. Variable Carcinogène

#### *3-4-3-1. Type de carcinogène*

Les études utilisent deux molécules pour induire la cancérogénèse : L'AOM et le DMH. Bien que ces molécules soient très proches (en effet l'AOM est un métabolite du DMH), on les a étudié séparément car la dose et la fréquence d'administration entre les deux sont très différente dans les études.

#### ➤ *Critère de jugement : nombre d'ACF*

Environ 41% des individus reçoivent du DMH comme carcinogène et 59% de l'AOM.

Le sous-groupe AOM est constitué de 24 études et l'hétérogénéité persiste. L'effet des aliments ajoutés est significatif puisque nous avons un ES de -1.37 avec un IC de [-2.19 ; -0.55], l'hypothèse nulle est donc écartée. Ces résultats sont meilleurs que la méta-analyse global, ce qu'il nous fait penser que soit les aliments utilisés dans ces études sont plus efficace soit que le carcinogène a été moins efficace que par rapport aux autres études.

En ce qui concerne le sous-groupe DMH, 11 études sont incluses dans ce sous-groupe. À l'inverse du sous-groupe AOM, l'hypothèse nulle d'association n'est pas écartée. L'ES est de -0.46 avec un intervalle de confiance de [-1.25, 0.33]. L'hétérogénéité persiste là aussi.

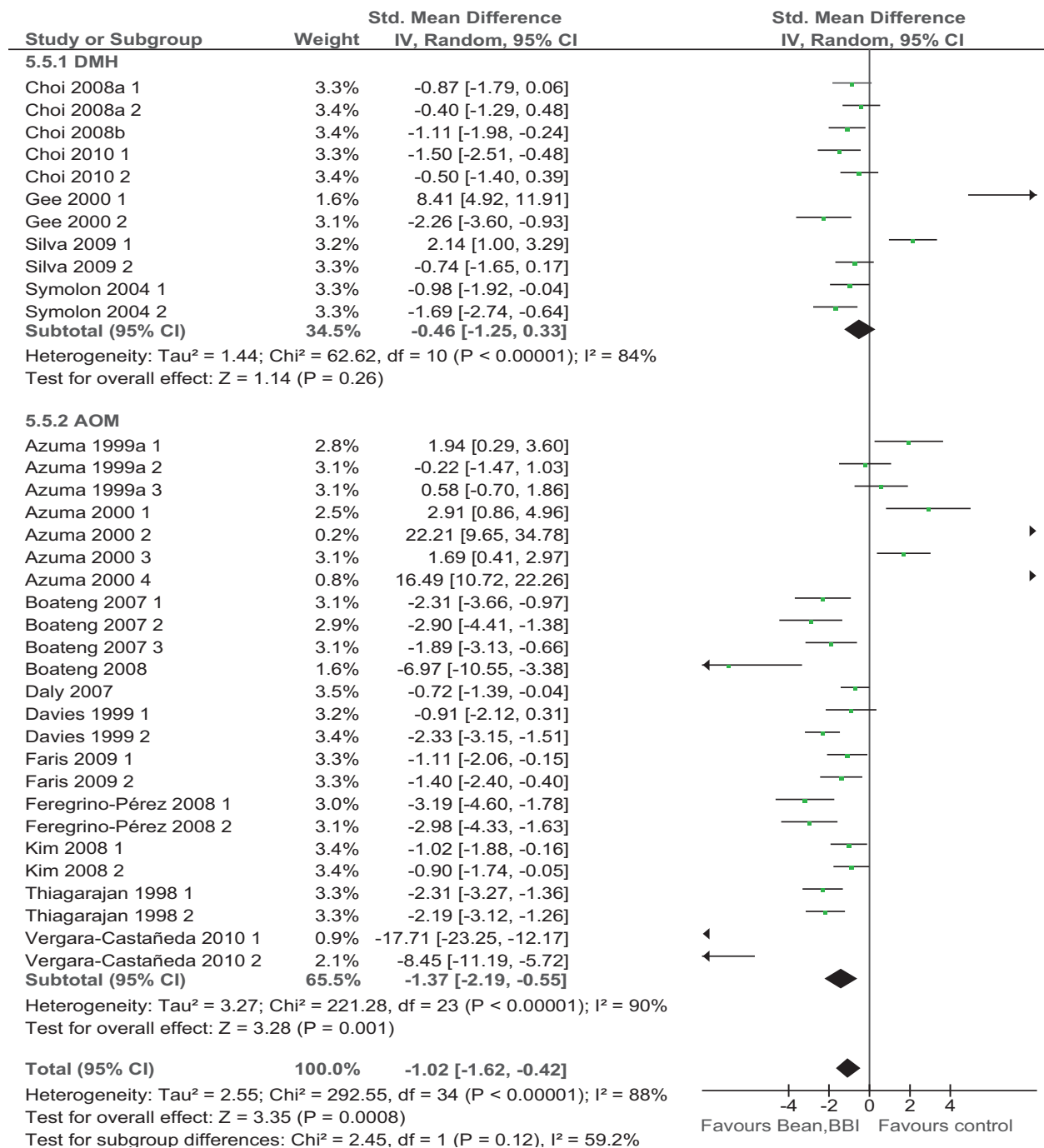
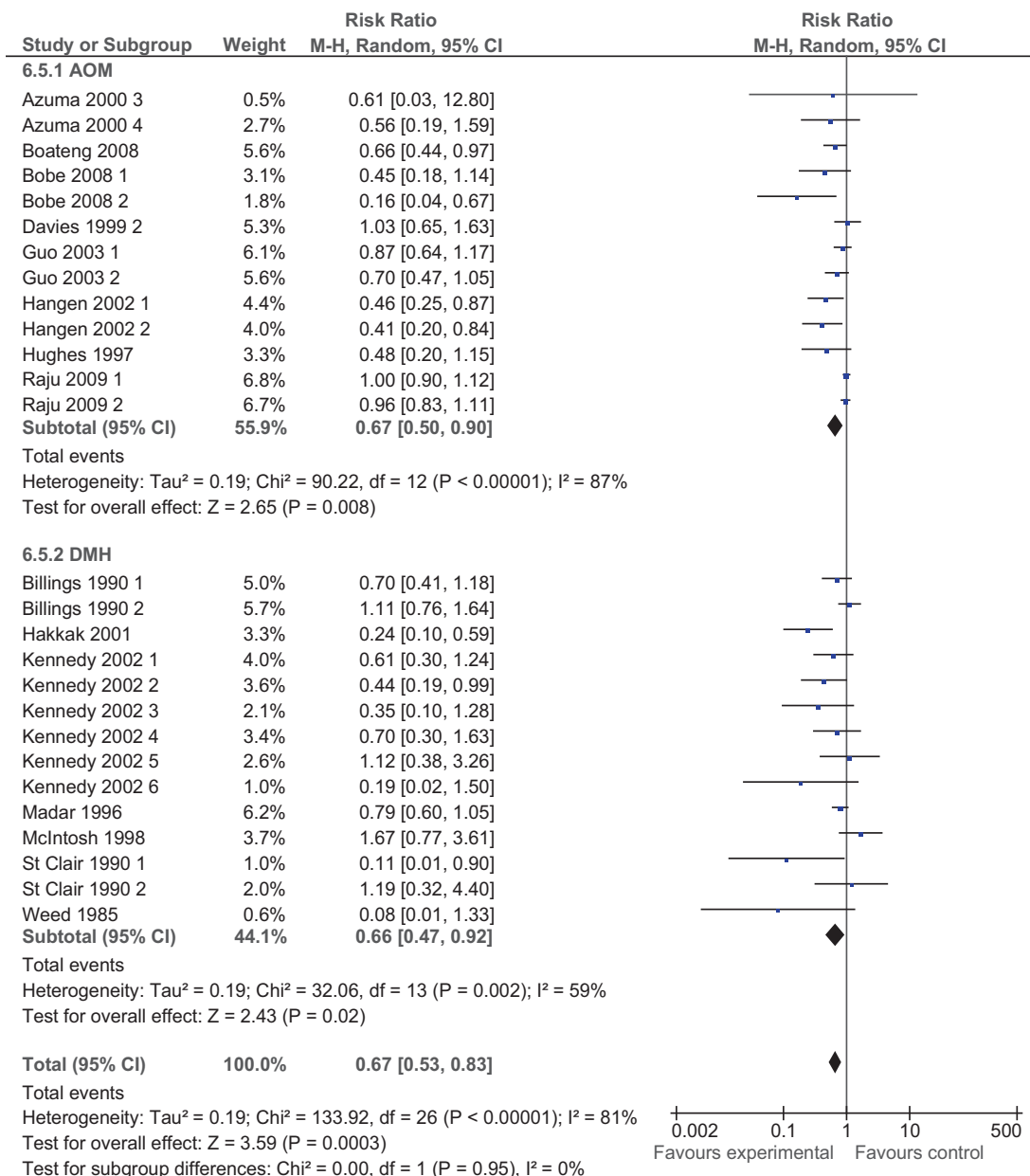


Figure 22 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction du carcinogène

➤ **Critère de jugement : Incidence des tumeurs**

La répartition entre les deux sous-groupes est à peu près similaire puisque chaque groupe rassemble environ 50% des sujets d'étude (44% pour l'AOM et 56% pour le DMH).



**Figure 23 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction du carcinogène**

Le sous-groupe AOM est constitué de 13 études et l'hétérogénéité persiste. L'hypothèse nulle d'association est écartée et le risque relatif est de 0.67 [0.50, 0.90]. Ce risque relatif est très proche de celui obtenu avec la méta-analyse global.

En ce qui concerne le sous groupe DMH, 14 études sont incluses dans ce sous-groupe. De même que pour le sous-groupe AOM, l'hypothèse nulle d'association est écartée. Le risque relatif est de 0.66 avec un intervalle de confiance de [0.47, 0.92] qui lui est aussi très proche



de celui obtenu dans la méta-analyse global. L'hétérogénéité persiste là aussi mais a été réduit par rapport à la méta-analyse globale.

On ne peut pas en tirer des conclusions sur l'importance de la nature du carcinogène à l'issue de cette analyse. En effet, nos résultats pour nos sous-groupes sont presque identiques à ceux obtenus dans la méta-analyse globale.

La source d'hétérogénéité n'a pas été mise en évidence avec cette analyse.

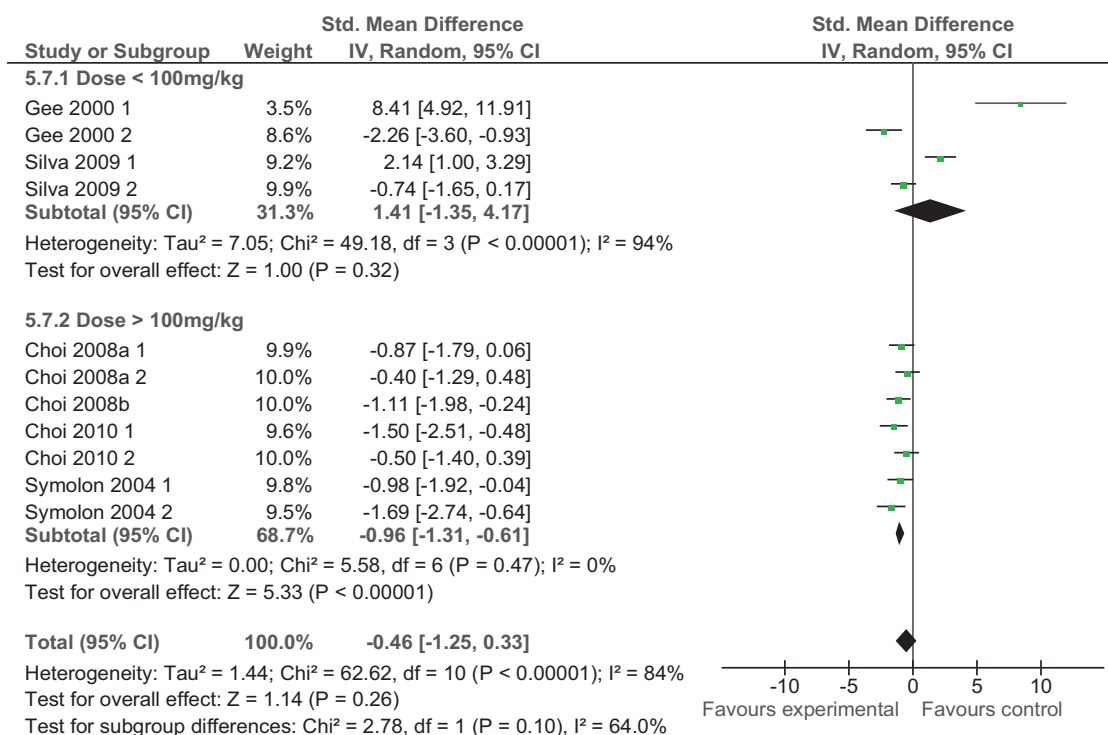
➤ ***Conclusion pour la variable "carcinogène"***

Cette analyse en sous-groupes ne permet pas d'écarter l'hétérogénéité. Dans le cas d'incidence des tumeurs, la variable carcinogène ne semble pas jouer un rôle. Mais par contre, pour le critère ACF, les études utilisant l'AOM voient un effet plus significatif de leurs aliments que par rapport aux études utilisant le DMH. Une étude en sous-sous-groupes a été fait avec les variables alimentation et carcinogène et on remarque que les études qui sont dans le sous-groupe "soja" ne montrent pas d'effet significatif après analyse, quelque soit le carcinogène.

*3-4-3-2. Dose*

Seules les études utilisant le DMH ont été incluses ici car les études utilisant l'AOM ont une dose totale administrée très similaire et donc les résultats seront similaires dans les sous-groupes AOM. En ce qui concerne les DMH, on a réalisé deux sous-groupes en fonction de la dose : un avec une dose total administrée supérieure à 100mg/kg et un dont la dose est inférieure à 100mg/kg.

➤ **Critère de jugement : nombre d'ACF**



**Figure 24 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de la dose de DMH**

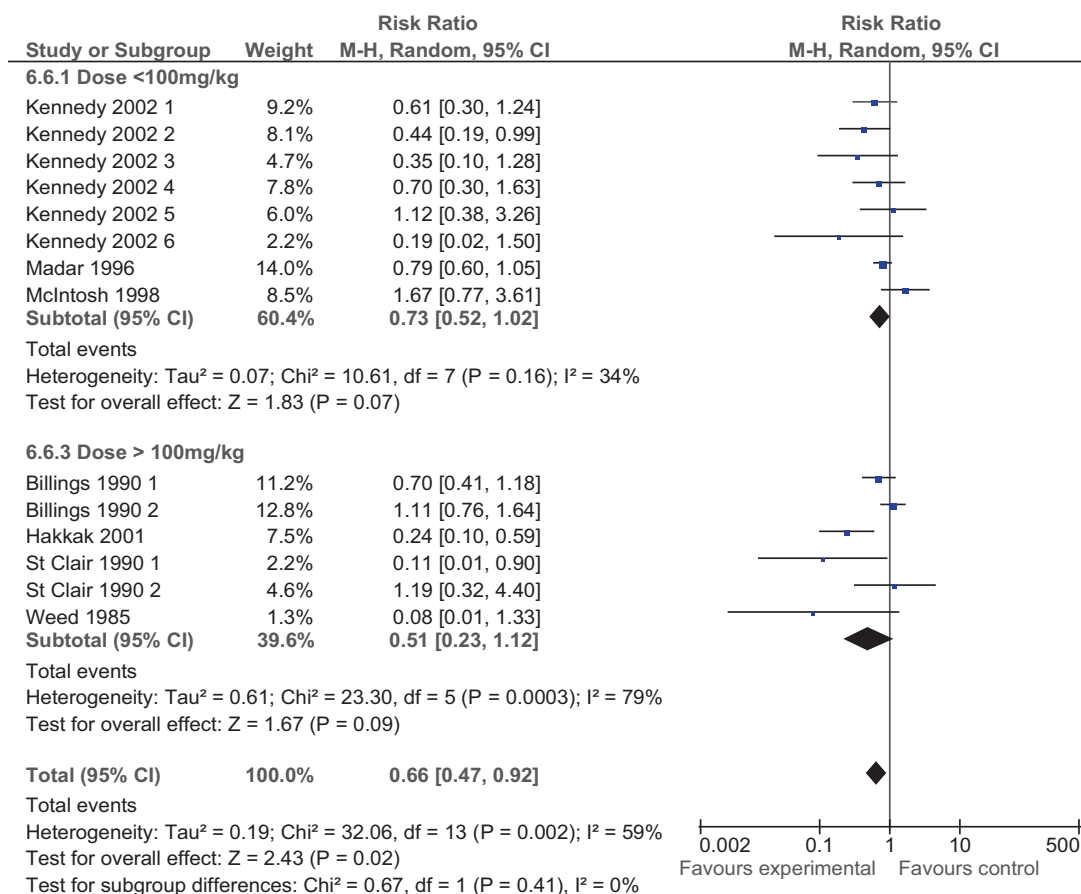
Quatre études sont dans le sous-groupe "dose <100mg/kg" et sept dans le sous-groupe "dose >100mg/kg". Celui dont la dose est inférieure à 100mg/kg demeure hétérogène, par contre celui dont la dose est supérieure à >100mg/kg est devenu homogène (5 études sur 7 sont de Choi qui a utilisé des protocoles semblables en faisant varier l'alimentation).

Les résultats sont non significatifs dans les deux sous-groupes donc on ne peut pas conclure sur l'effet du dosage de DMH dans ce cas.

➤ **Critère de jugement : Incidence des tumeurs**

Le sous-groupe "dose <100mg/kg" demeure hétérogène avec en effet significatif des aliments administrés (risque ratio =0.59). La plupart des études incluses dans de ce groupe sont issues de l'article de Kennedy 2002 ce qui explique pourquoi ce sous-groupe est presque homogène.

Pour le sous-groupe "dose >100mg/kg", on a aussi l'hétérogénéité qui persiste. Dans les deux cas de figure par contre, l'effet des aliments testés n'est pas significatif



**Figure 25 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de la dose de DMH**

### ➤ Conclusion sur la dose de DMH

Pour les deux critères de jugement, on n'arrive pas à expliquer l'hétérogénéité et en plus, les résultats ne sont pas significatifs et cela ne concerne l'effet global des aliments.

### 3-4-3-3. Voie d'administration

Deux voies d'administration des carcinogènes sont employés dans les études : par voie sous-cutanée et par voie intra-péritonéale. Il nous a semblé judicieux de constituer deux sous-groupes pour ces deux voies.

➤ Critère de jugement : nombre d'ACF

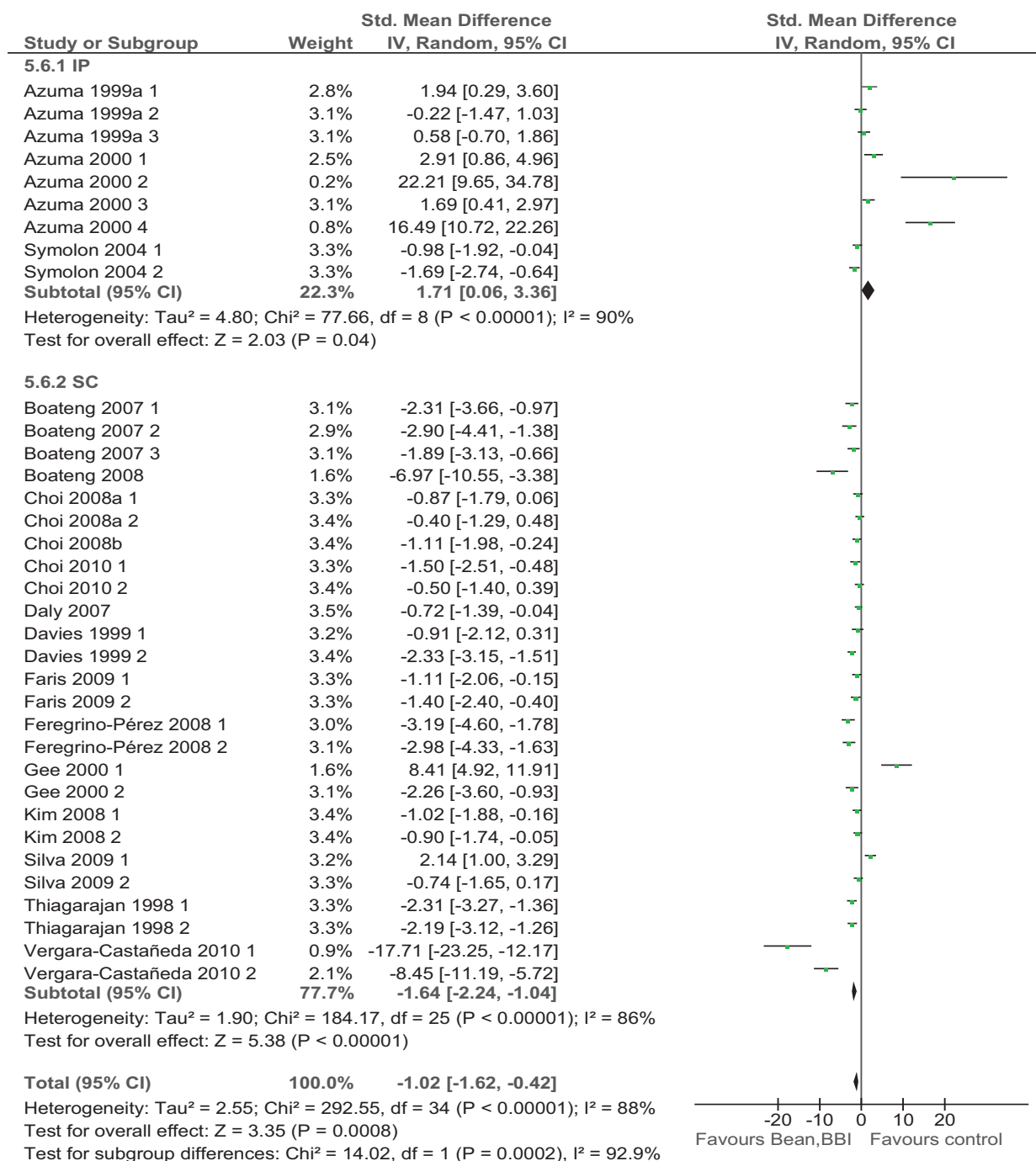


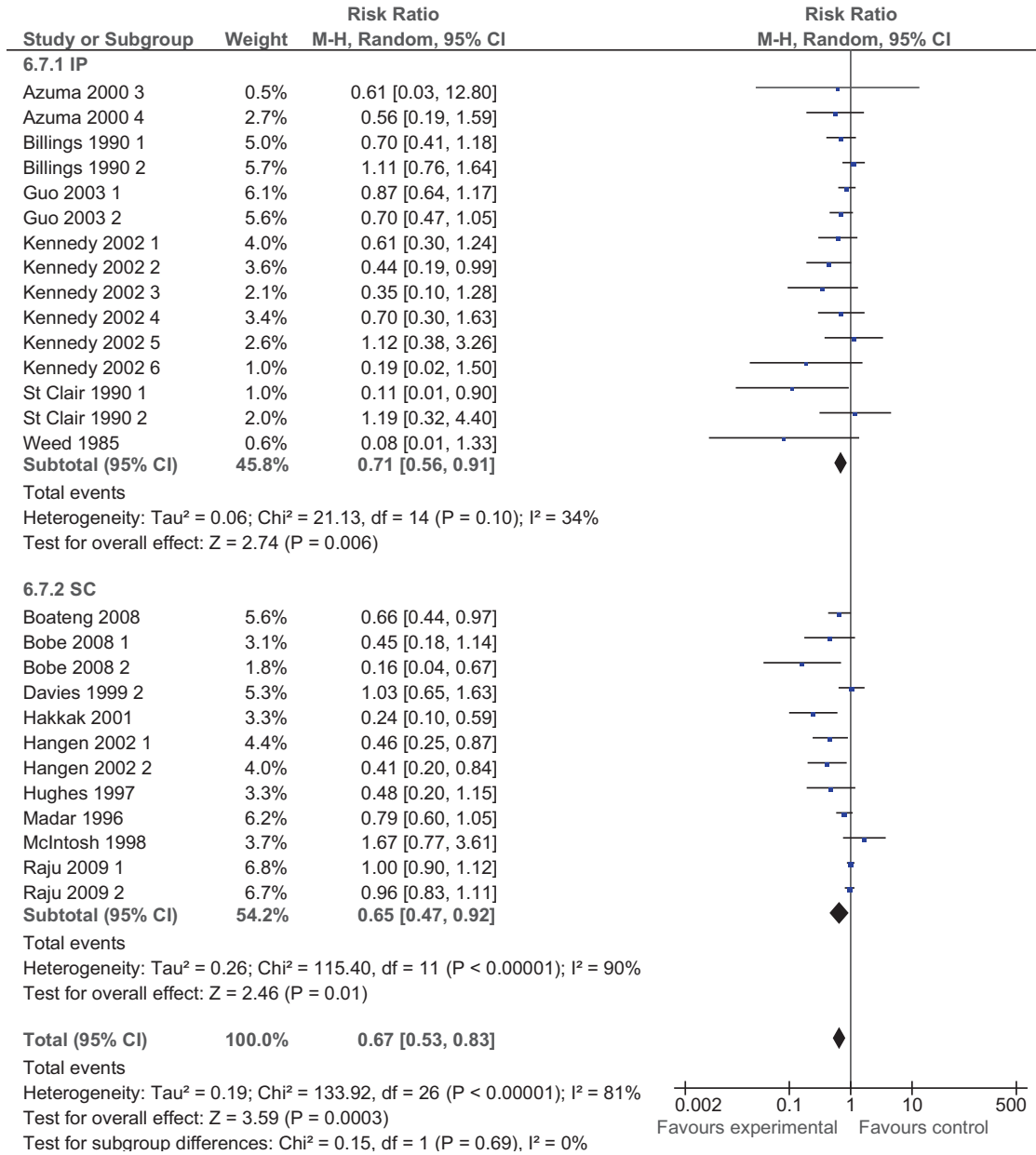
Figure 26 : Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire en fonction de voie d'administration

Encore une fois, cette analyse en sous-groupe ne permet pas d'éliminer l'hétérogénéité, puisque les deux groupes sont homogènes.

Pour l'administration du carcinogène, avec un ES de -1.64 (IC= [-2.24 ; -1.04], la voie sous-cutanée met en évidence un effet protecteur des aliments. Par contre, les résultats de la voie intra-péritonéale ne sont pas conclusifs.

➤ **Critère de jugement : Incidence des tumeurs**

Pour ce critère, les sous-groupes "Sous cutanée"(SC) et "Intra péritonéale"(IP) sont hétérogènes. Dans les deux cas, les tumeurs sont inhibées de manière significative avec un risque ratio de 0.71 pour la voie IP et de 0.65 pour la voie SC. Ces résultats sont aussi très proches de la méta-analyse globale, ce qui fait penser que la voie d'administration ne joue pas beaucoup de rôle entre les expériences.



**Figure 27 : Forest plot pour le critère incidence des tumeurs, modèle aléatoire en fonction de voie d'administration**

### ➤ *Conclusion sur la voie d'administration*

Les sous-groupes sont là encore hétérogènes. Les aliments ont un effet protecteur quelque soit le mode d'administration sauf pour la voie Intra-péritonéale pour le critère ACF ou les résultats ne sont pas significatifs. Pour le critère incidence des tumeurs, les résultats sont proches des résultats de la méta-analyse globale.

#### 3-4-4. Conclusion sur les analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupes ont permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de variation majeurs sur l'efficacité des haricots, des pois, du BBI en tant qu'inhibiteurs de la cancérogenèse.

La lignée et l'espèce des animaux semblent être des facteurs de variation importants. Mais, les résultats nous indiquent que l'effet protecteur des aliments est plus important chez les rats Sprague-Dawley que chez les F344 lorsque l'on étudie le critère ACF. Alors que l'on constate le contraire lorsque l'on étudie le critère de jugement « incidence des tumeurs ».

Le type d'aliment ajouté est aussi un facteur de variation important. En effet, les pois et lentilles montrent une meilleure efficacité que le soja et ses extraits.

Le sexe des animaux ne semble pas être un facteur de variation mais il est difficile de conclure car peu d'études utilisent des individus femelles.

Pour les facteurs de variations liés au carcinogène, le type et la dose de carcinogène ne semblent pas être des facteurs de variation majeurs. Seul la voie d'administration semble avoir une influence avec un meilleur effet des aliments lorsque le carcinogène a été administré par voie sous-cutanée.

## **4. Discussion**

Les méta-analyses, que nous avons réalisées, démontrent globalement un effet protecteur des haricots et du BBI et leurs extraits contre la cancérogenèse colorectale chimio-induite chez les rongeurs de laboratoire.

Cet effet est statistiquement significatif et de taille moyenne. Pour l'incidence des tumeurs, le risque relatif est égal à 0,67 avec un intervalle de confiance à 95% égal à [0,53 ;

0,83]. Pour le critère de jugement ACF, nous avons observé un effet standardisé égal à -1,02 avec un intervalle de confiance à 95% égal à [-1,61 ; -0,43].

Certaines études, comme celui de Boateng en 2008 ou celui de Vergara-Castañeda en 2010, fournissent des résultats qui montrent que leur traitement est très protecteur. Ceci peut nous faire douter sur le protocole expérimentale (possibilité d'absence de travail en double aveugle par exemple). En effet l'absence de travail en double aveugle peut biaiser les résultats car un lecteur averti aura tendance à être influencé et verra plus ou moins de lésions. Sans ces études citées ci-dessus, par exemple, nous obtenons un effet standardisé égal à -0.68 avec un intervalle de confiance à 95% égal à [-1.21, -0.15] pour le critère ACF en modèle aléatoire et ces résultats restent significatives.

Ces résultats sont prometteurs pour l'intégration des pois, des haricots, du soja ou bien de leurs extraits, sous forme de compléments alimentaire humaine, pour la chimio-prévention. Cependant, il faut examiner la validité des résultats. En effet, est-ce que la technique de méta-analyse est vraiment adaptée pour faire face à l'ensemble des facteurs de variations entre les différentes études? Est-ce que les résultats trouvés chez les rongeurs peuvent s'appliquer chez l'homme?

#### 4-1. Validité de l'analyse des données par la méta-analyse

##### 4-1-1. Répartition des données : normale ou dissymétriques

Pour utiliser les données dans une méta-analyse, il est indispensable que les données aient une répartition normale. Nous avons admis, qu'à partir du moment où les auteurs nous ont fourni une moyenne et un écart type, que les données étaient répartis suivant une loi normale. Nous sommes assez démunis en données pour vérifier l'exactitude de cette hypothèse. Cependant, d'après le manuel d'utilisation qui accompagne Review Manager [51], les méthodes statistiques, utilisées pour la méta-analyse, sont peu influencées par des données dissymétriques. Donc, nous pouvons considérer que les résultats de la méta-analyse sont corrects.

##### 4-1-2. Hétérogénéité

Comme nous l'avons explicité, les études, que nous avons rassemblées, sont très différentes au niveau de leur protocole, le "traitement" étudié, le carcinogène etc. Donc, l'effet d'un même traitement peut varier entre chaque étude.

De ce fait, il est facile de se demander si le regroupement de ces études, pour calculer un effet commun, est judicieux.

Dans un premier temps, nous avons calculé un effet commun en utilisant un modèle fixe. Toutes les analyses suivantes ont été réalisées en utilisant un modèle aléatoire, qui intègre la variabilité de l'effet du traitement dans les calculs. L'effet moyen calculé en modèle fixe est quasiment identique à celui calculé en modèle aléatoire pour la méta-analyse globale, pour tous les critères de jugement considérés. Bien que l'effet du traitement varie selon les conditions expérimentales, l'effet moyen calculé correspond à l'effet du traitement rencontré le plus fréquemment.

#### 4-1-3. Analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupes ont pour objectif d'explorer l'hétérogénéité des études. En réalisant une analyse en sous- groupes pour chaque facteur de variation identifié, nous avons souhaité explorer toutes les pistes, afin d'identifier un facteur qui pourrait expliquer la variation de l'effet du traitement entre les études.

Le problème, avec les analyses en sous-groupes, réside dans le nombre d'analyses que nous effectuons.

En effet, si l'on en n'effectue pas assez, nous pourrions passer à côté de conclusions importantes. Mais, souvent le nombre d'études est limité car il faut un nombre adéquat d'études dans un sous-groupe.

Par contre, il ne faut pas trop multiplier le nombre d'analyses car sinon, on risque de tirer des conclusions hasardeuses à force de multiplier les données statistiques.

Les analyses, que nous avons réalisées, nous semblent justifiées car il s'agit de facteurs de variation majeurs, discernable au niveau du protocole. Nous aurions pu séparer d'avantage les aliments étudiées (pois, haricots et BBI), mais la plupart des études utilisent le soja ou un dérivé et donc l'analyse en sous-groupes de toutes les études utilisant des haricots (soja exclus) auraient exclus des sous-groupes avec peu d'études incluses.

Un autre problème, avec les analyses en sous-groupes, est que l'on ne tient pas compte des interactions entre les différents facteurs de variation.



#### 4-1-4. Interactions entre les facteurs de variations

Les facteurs de variation ont été étudiés à travers les analyses en sous-groupes. Mais, ces analyses admettent que ces facteurs sont additifs et ne prennent pas en compte les interactions possibles entre elles.

Si l'on veut modéliser l'effet du traitement tel qu'on le conçoit dans une méta-analyse classique, on obtient :  $E = \mu + F_1 + F_2 + \dots + F_i + \varepsilon$

Avec E : effet du traitement dans l'étude ;  $\mu$  : effet moyen du traitement ;  $F_1, F_2, \dots$  : facteurs de variabilité 1, 2, ... ; et  $\varepsilon$  : part du hasard.

Or, un facteur peut interagir avec un autre, et la modélisation de l'effet du traitement devient beaucoup plus complexe :  $E = \mu + F_1 + F_2 + \dots + F_i + (F_1 \times F_2) + (F_1 \times F_3) + (F_1 \times F_i) + (F_2 \times F_k) + \dots + \varepsilon$

Pour palier ce problème, il est possible de réaliser une méta-régression, qui consiste à modéliser la taille de l'effet en fonction d'une ou plusieurs co-variables avec des techniques de régression. La modélisation est meilleure par rapport aux analyses en sous-groupes mais apporte rarement plus d'informations par rapport à une analyse en sous-groupes bien conduite. Notre logiciel n'est pas capable de réaliser de méta-régression donc nous sommes resté à l'analyse en sous-groupes.

#### 4-1-5. Exploitation de plusieurs études d'un même article

Nous avons exploité plusieurs études des nombreux articles inclus à la méta-analyse, deux dans la majeure partie des cas. Cependant, certains articles ont pu en fournir plus (lorsque il y avait plus d'un groupe contrôle à exploiter).

Ceci nous a permis d'intégrer plus d'études à notre analyse, ce qui améliore les tests statistiques, mais ceci augmente le risque d'avoir des facteurs liés entre eux lorsque plusieurs sous-groupes finissent avec les mêmes études.

Nous ne pensons pas que ces études aient pu biaiser les résultats de la méta-analyse (les funnels plots ne suggèrent d'ailleurs rien de la sorte).

#### 4-1-6. Interprétation des résultats non significatifs

Deux cas de figure peuvent expliquer un résultat non significatif (acceptation de l'hypothèse nulle du test d'association).

Dans le premier cas, l'effet moyen du traitement est quasiment nul (risque relatif proche de la valeur un, ou effet standardisé proche de zéro), et l'intervalle de confiance est plus ou moins resserré autour de cet effet moyen (par exemple  $RR = 0,98$  ;  $IC = [0,94 ; 1,06]$ ).

Dans le second cas, le risque relatif est nettement différent de un, ou l'effet standardisé est nettement différent de zéro, mais l'intervalle de confiance est suffisamment étendu pour englober à la fois des valeurs supérieures et inférieures à ces valeurs seuils (par exemple  $ES = -1,06$  ;  $IC = [-2,06 ; 0,06]$ ).

Nous avons choisi de commenter les résultats non significatifs en tenant compte de ces deux cas de figures, car il nous semble qu'ils n'ont pas la même valeur.

#### 4-2. Utilisation des résultats obtenus

L'objectif de toute étude de chimio-prévention est d'identifier des substances protectrices afin de les intégrer au quotidien de l'homme (dans l'alimentation par exemple) pour réduire les risques de cancer.

Alors une question se pose : peut-on transposer les résultats de notre méta-analyse, qui regroupe des études sur des rongeurs, à un modèle humain? Il faut aussi voir s'il existe des moyens commodes pour intégrer ces substances à l'alimentation.

##### 4-2-1. Transposition des résultats des méta-analyses à l'espèce humaine

Il existe plusieurs problèmes à la transposition directe de nos résultats qui sont expliqués ci-dessous.

##### ➤ *Cancérogenèse*

Tout d'abord, le modèle de cancérogenèse est différent chez les rongeurs de laboratoire. La cancérogenèse est induite à l'aide de molécules comme le DMH ou l'AOM alors que chez l'Homme le carcinogène est plus variable et souvent indéterminé (il peut être apporté par de mauvaises habitudes alimentaires par exemple). Toutefois, la comparaison des résultats de méta-analyses, similaires à la notre, avec des résultats d'études d'intervention

chez l'Homme a montré que les résultats obtenus, dans les deux cas, étaient cohérents, du moins pour l'aspirine, le calcium, et le carotène [7].

Newmark [52] a utilisé un autre modèle, que celui qui utilise l'AOM/DMH, en donnant un régime de type occidental à des souris C57B1/6. Ce régime riche en graisse et pauvre en calcium a permis d'induire une cancérogenèse.

Les résultats de nos méta-analyses en sous-groupes suggèrent qu'il n'y a pas beaucoup d'influence du carcinogène dans notre cas donc le recours à un modèle comme celui de Newmark ne semble pas nécessaire, mais il peut être intéressant.

#### ➤ *Flore digestive*

La composition de la flore digestive est différente entre l'Homme et le rat et même entre les individus qui appartiennent à la même espèce. Cette différence va influencer sur la façon que nos substances vont être digérées et métabolisées dans le tube digestif. Ces mécanismes pourront influencer sur les mécanismes de protection des substances administrées donc la question de l'efficacité des résultats des études chez les rats, quand on amène les substances dans l'alimentation de l'espèce humaine, peut se poser.

L'utilisation de rats gnotoxéniques, à flore humaine, permettrait de vérifier, que les différences de flores digestives du rat et de l'Homme n'empêchent pas toute extrapolation des résultats de l'un à l'autre pour les études de chimio-prévention.

#### ➤ *Régimes alimentaires*

Le rat et l'Homme sont des mammifères omnivores dont les tubes digestifs sont assez similaires. Donc en théorie, la transposition des résultats obtenus chez les rats à l'espèce humaine est faisable. Cependant, les rats de laboratoires sont nourris essentiellement avec des céréales, qui peut-être assez éloigné du régime alimentaire d'un être humain.

Une méta-analyse en sous-groupes qui utilise la teneur en matière grasses, fibres ou bien amidon aurait pu être réalisée pour voir si ces éléments sont des facteurs de variation qui auraient pu être intéressants. Nous l'avons pas fait car les aliments utilisés, dans les études, étaient très similaires (souvent dérivé de la formule de l'AIN93G) et donc l'intérêt aurait été moindre.

### ➤ *Conclusion sur la transposition des résultats*

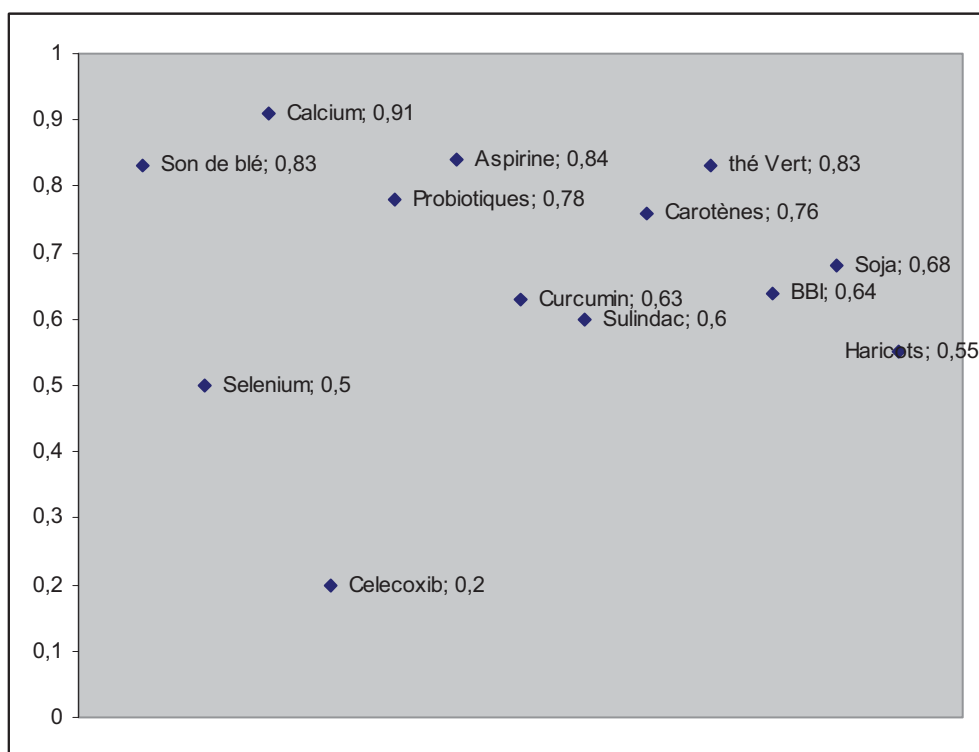
Nous avons étudié la cancérogenèse colorectale chimio-induite chez des rongeurs normoéxinqes mais ce modèle ne semble pas le plus approprié. Cependant, l'emploi du modèle de Newmark combiné à l'utilisation des souris gnotoxeniques n'est pas forcément plus adaptée car il rend les manipulations beaucoup plus longues et beaucoup plus difficiles à réalisées. Le modèle de Newmark mené sur des souris conventionnelles nous paraît un compromis acceptable (au moins au niveau du coût et du matériel requis).

Le modèle de cancérogenèse étudié n'est certes pas idéal. Cependant, il ne nous paraît pas aberrant d'extrapoler les résultats obtenus à l'Homme, en prenant certaines précautions.

Globalement, aucune des méta-analyses réalisées sur les légumineuses (méta-analyses globales et méta-analyses en sous-groupes) n'a montré que les aliments ou suppléments ajoutées exerçaient un effet promoteur sur la cancérogenèse. Dans le pire des cas, leur effet est non significatif. Il serait dommage que l'efficacité de ces ajouts, relativement nette chez les rongeurs, ne soit pas étudiée aussi chez l'Homme.

#### 4-2-2. Comparaison des propriétés chimio-protectrices des haricots/BBI à d'autres substances évaluées chez les rongeurs

Plusieurs autres substances chimio-protectrices testées sur des rongeurs ont fait l'objet de méta-analyses [7,53, 54]. Nous avons comparé nos résultats à ceux obtenus dans ces méta-analyses, de manière à située nos substances par rapport à d'autres.



**Figure 28 : Comparaison du risque relatif associé à différentes substances sur le risque relatif de cancer colorectal chimio-induit chez les rongeurs. Le nom de chaque substance est suivi du risque relatif associé.**

[7, 53, 54]

Les résultats sont très corrects pour nos substances étudiées par rapport à d'autres notamment pour les haricots.

#### 4-2-3. Intégration à l'alimentation humaine

Les études chez les rongeurs avaient pour avantage de savoir quand donner les aliments préventifs puisque la cancérogénèse était induite. Chez l'homme, nous ne savons pas à partir de quand les lésions commencent, donc tout traitement ne peut se faire que si l'on souhaite y adhérer. Intégrer les aliments comme le soja, pois, haricots ou lentilles est facile car ces aliments font assez souvent partis du régime de l'Homme. Le seul problème pour ces aliments est que nous ne savons pas la fréquence, ni la quantité adaptée pour l'homme. De plus, avec les mœurs de nos jours, manger le même aliment tous les jours est peu envisageable.

Les molécules, comme le BBI et les isoflavones, nécessitent des études pour pouvoir les intégrer, par exemple, en tant que compléments alimentaires. Il faut déterminer de même la dose efficace non toxique.

## Conclusion

Nous avons mis en évidence que les haricots, le soja ainsi que des molécules comme les isoflavones de soja et l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk ont globalement un effet protecteur contre la cancérogenèse colorectale chimio-induite chez les rongeurs de laboratoire.

Cet effet est statistiquement significatif et de taille moyenne. Les chiffres globaux sont un risque relatif de 0.67 avec un intervalle de confiance de [0.53 ; 0.83] pour l'incidence des tumeurs, et un effet standardisé de -1.02 avec un intervalle de confiance de [-1.62 ; -0.42] pour le critère ACF. Pour le risque relatif ceci veut dire que les légumineuses diminuent d'un tiers le risque de tumeurs colorectales chez les rongeurs. En ce qui concerne le critère ACF l'effet standardisé de -1.02 reflète une diminution d'environ 30% du nombre d'ACF.

Avec les analyses en sous-groupes, nous avons étudié les divers facteurs de variation de l'effet protecteur. Cet effet varie en particulier en fonction de l'espèce et la lignée d'animaux étudiés, l'aliment étudié et la voie d'administration du carcinogène.

Le modèle animale n'est pas idéal pour évaluer l'efficacité des aliments pour la prévention du cancer colorectal chez l'homme mais donne des pistes à explorer. L'extrapolation des résultats n'est pas totalement aberrante mais va avoir des imprécisions.

Etant donnée que certains des aliments étudiés (pois, haricots, lentilles et soja) font partis des régimes alimentaires de nos jours, après cette étude, en attendant des études plus ciblées on ne peut que conseiller de les manger plus souvent. Des molécules, comme le BBI et les isoflavones, méritent des études plus poussées pour pouvoir les valoriser en tant que complément alimentaire dans la prévention du cancer.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, Denis CORPET, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de *Simon HANNANT* intitulée « *Méta-analyse des effets protecteurs des haricots, des pois et de l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Denis CORPET

Fait à Toulouse, le 10 Octobre 2011  
Professeur Denis CORPET  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

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



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Roland BUGAT

Pr. Roland BUGAT  
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD  
20-24 rue du Pont Saint-Pierre  
31052 TOULOUSE CEDEX  
Finess 31 078 234 7 - RPPS 10002846318  
☎ 05 61 42 41 19 - 📠 05 61 42 46 20

Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Professeur Gilles FOURTANIER



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.



## Bibliographie

1. Doll R., Peto R. *The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. Journal of the National Cancer Institute, 1981, **66**, 1191-308
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC : AICR
3. Faivre, J (2001), *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer-Verlag France
4. Raymond-Letron, I (2008) Cancérologie générale. *Cours d'anatomie pathologie spéciale*, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
5. Corpet, D. Chemoprevention database. Accès le 25 avril 2011. Site internet hébergé par l'INRA. Adresse URL : <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet>.
6. Kinzler K.W, Vogelstein B. *Lessons from hereditary colorectal cancer*. Cell., Octobre 18 1996, **87**, 2, 159-70
7. Corpet D, 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, Septembre 2005, **41**, 13, 1911-1922
8. Benson Al B. *Epidemiology, disease Progression, and Economic Burden of Colorectal Cancer*, J Manag Care Pharm. 2007, **13**(6)(suppl S-c): S5-S18
9. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Place de la coloscopie virtuelle dans le dépistage du cancer colorectal, 2001. Adresse URL : [http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/has/coloscopie\\_virtuelle\\_2001\\_rapport.pdf](http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/has/coloscopie_virtuelle_2001_rapport.pdf)
10. Sandhu M S; White I et Mcpherson K. *Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a metaanalytical approach*. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2001, **10**, 439–46
11. Fuche C S, Giovannuci E L et al. *Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women*. The New England Journal of Medicine, January 21 1999.
12. Tables de composition des aliments, Institut scientifique d'hygiène alimentaire, éditions Jacques Lanore, 1985, (ISBN 2-86-268-055-9)



13. Singh P N and Fraser G E. (1998) *Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population*. American Journal of Epidemiology, **148**, 761-774
14. Giovannucci E. (1995) *Insulin and colon-cancer*. Cancer Causes & Control, **6**, 164-179
15. Sandhu M S, Dunger D B and Giovannucci E L. (2002) *Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer*. Journal of the National Cancer Institute, **94**, 972-98
16. McKeown -Eyssen G. (1994) *Epidemiology of colorectal-cancer revisited - are serum triglycerides and/or plasma-glucose associated with risk*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, **3**, 687-695
17. Qi R F, Song Z W, Chi C W. *Structural Features and Molecular Evolution of Bowman-Birk Protease Inhibitors and Their Potential Application*. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2005, **37**(5), 283–292
18. Kennedy A R. *The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1998, **68**(suppl), 1406S–12S
19. Cucherat M, Boissel J P, Leizorovicz A. Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques. Adresse URL : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>, sept. 1997, mis à jour le 23 nov. 2002
20. Daly K T, Tracy A C, Malik M et al. *Enhanced estrogenic responses and sensitivity to azoxymethane following dietary soy isoflavone supplementation in older female rats*. Food and chemical toxicology, 2007, **45**, 628-637
21. St Clair W H, Billings P C, Carew A et al. *Suppression of dimethylhydrazine-induced carcinogenesis in mice by dietary addition of the Bowman-Birk proteases inhibitor*. Cancer Research, February 1 1990, **50**, 580-586,
22. Hakkak R, Korourian S et al (2001). *Soy protein isolate consumption protects against azoxymethane-induced colon tumors in male rats*. Cancer Letters, 2001, **166**, 27-32
23. Azuma N, Kanaya M, Kanamoto R, Iwami K. *Feeding soybean resistant protein in rats raises fecal bile acid excretion but counteracts a deoxycholate-caused decrease in colonic aberrant crypt foci*. Journal of nutrition science and vitaminology, 1991, **45**, 183-192
24. Billings P C, Newberne P M, Kennedy A R. *Protease inhibitor suppression of colon and anal gland carcinogenesis induced by dimethylhydrazine*. Carcinogenesis, 1990, **11**, 7, 1083-1086
25. Weed H G, McGandy R B, Kennedy A R. *Protection against dimethylhydrazine-induced adenomatous tumors of the mouse colon by the dietary addition of an extract of soybeans containing the Bowman-Birk protease inhibitor*. Carcinogenesis, 1985, **6**, 8, 1239-1241

26. Thiagarajan D G, Bennink M R, Bourquin L D, Kavas F A. *Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein and calcium*. American journal of clinical nutrition, 1998, **68**, 1394S-9S
27. Murillo G, Choi J K, Pan O, Constantinou A J, Metha R G. *Efficacy of garbanzo and soybean flour in suppression of aberrant crypt foci in the colons of cf-1 mice*. Anticancer research, 2004, **24**, 3049-3056
28. Madar Z, Weiss O, Timar B et al. *The effects of high-fibre diets on chemically induced colon cancer in rats*. The cancer journal, 1996, **9**, 4, 207-211
29. Kennedy A.R, Billings P.C, Wan X.S, Newberne P.M. *Effects of Bowman-Birk inhibitor on rat colon carcinogenesis*. Nutrition and cancer, 2002, **43**, 174-186
30. Hughes J S, Ganthavorn C, Wilson-Sanders S. *Dry beans inhibit azoxymethane-induced colon carcinogenesis*. Journal of nutrition, 1997, **127** (12), 2328-2333
31. Hangen L and Bennink M R. *Consumption of black beans and navy beans (phaseolus vulgaris) reduced azoxymethane-induced colon cancer in rats*. Nutrition and cancer, 2002, **44**, 1, 60-65
32. Bobe G, Barrett K G et al. *Dietary cooked navy beans and their fractions attenuate colon carcinogenesis in azoxymethane-induced ob/ob mice*. Nutr Cancer, 2008, **60**, 3, 373-81
33. Azuma N, Suda H et al. *Soybean curd refuse alleviates experimental tumorigenesis in rat colon*. Bioscience Biotechnology and biochemistry, 1999, **63**, 12, 2256-2258
34. Azuma N, Machida K et al. *Preventive effect of soybean resistant proteins against experimental tumorigenesis in rat colon*. Journal of nutritional science and vitaminology, 2000, **46**, 1, 23-29
35. Silva M F, Sivieri K, Rossi E A. *Effects of a probiotic soy product and physical exercise on formation of pre-neoplastic lesions in rat colons in a short-term model of carcinogenic*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2009, **6**, 17
36. Davies M J, Bowey E A et al. *Effects of soy or rye supplementation of high-fat diets on colon tumour development in azoxymethane-treated rats*. Carcinogenesis, 1999, **20**, 6, 927-931
37. Faris M A-L, Takuri H R et al. *Chemopreventive effect of raw and cooked lentils (Lens culinaris L) and soybeans (Glycine max) against azoxymethane-induced aberrant crypt foci*. Nutrition Research, 2009, **29**, 355-362
38. Feregino-Pérez A A, Berumen L C et al. *Composition and chemopreventive effect of polysaccharides from common beans (Phaseolus vulgaris L.) on azoxymethane-induced colon cancer*. Journal of agricultural and food chemistry, 2008, **56**, 8737-8744

39. Gee J M, Noteborn H P J M et al. *Increased induction of aberrant crypt foci by 1,2-dimethylhydrazine in rats fed diets containing purified genistein or genistein-rich soya products*. *Carcinogenesis*, 2000, **21**, 12, 2255-2259
40. Guo J Y, Li X et al. *Dietary soy isoflavones and estrone protect ovariectomized ER $\alpha$ KO and Wild-Type mice from carcinogen-induced colon cancer*. *J Nutr*, January 2004, **134**, 1, 179-82
41. Kim J M, Kim J S et al. *Effects of black soybean [*Glycine max* (L.) Merr.] seed coats and its anthocyanidins on colonic inflammation and cell proliferation in vitro and in vivo*. *J. Agric. Food Chem*, 2008, **56**, 8427–8433
42. McIntosh G H, Wang Y H A, Royle P J. *A diet containing chickpeas and wheat offers less protection against colon tumors than a casein and wheat diet in dimethylhydrazine-treated rats*. *J Nutr*, May 1998, **128**, 5, 804-9
43. Raju J, Bielecki A et al. *Soy isoflavones modulate azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis exposed pre- and postnatally and inhibit growth of DLD-1 human colon adenocarcinoma cells by increasing the expression of estrogen receptor- $\beta$* . *J Nutr*, March 2009, **139**, 3, 474- 81
44. Symolon H, Schmelz E M et al. *Dietary soy sphingolipids suppress tumorigenesis and gene expression in 1,2-Dimethylhydrazine treated CF1 mice and ApcMin<sup>+</sup> mice*. *J Nutr*. May 2004, **134** , 5 ,1157-61
45. Sung H Y, Choi Y S. *Dose-response assessment of the anti-cancer efficacy of soy isoflavones in dimethylhydrazine-treated rats fed 6% fructooligosaccharide*. *Nutrition Research and Practice*, 2008, **2**, 2, 55-61
46. Sung H Y, Choi Y S. *Fructooligosaccharide and soy isoflavone suppress colonic aberrant crypt foci and cyclooxygenase-2 expression in dimethylhydrazine-treated rats*. *J Med Food*, 2008, **11** ,1 78–85
47. Min W K, Sung H Y, Choi Y S. *Suppression of colonic aberrant crypt foci by soy isoflavones is dose-independent in dimethylhydrazine-treated rats*. *J Med Food*, 2010, **13**, 3, 495–502
48. Boateng J, Verghese M et al. *Antitumor and cytotoxic properties of dry beans (*Phaseolus sp. L*) : An in vitro and in vivo model*. *International Journal of cancer research*, 2008, **4**, 2, 41-51
49. Vergara-Castañeda H A, Guevara-Gonzalez R G et al. *Non-digestible fraction of cooked bean (*Phaseolus vulgaris* L.) cultivar Bayo Madero suppresses colonic aberrant crypt foci in azoxymethane-induced rats*. *Food and Function*, 2010, **1**, 294–300
50. Boateng J, Verghese M et al. *Inhibitory effects of selected dry beans (*Phaseolus spp L*) on azoxymethane-induced formation of aberrant crypt foci in Fisher 344 male rats*. *Nutrition Research*, 2007, **27**, 640–646
51. Alderson P and Green S. *Cochrane collaboration open learning material for reviewers*, 2002

52. Newmark H L, Yang K, Lipkin M et al. *A western-style diet induces benign and malignant neoplasms in the colon of normal C57Bl/6 mice*. *Carcinogenesis*, 2001, **22**, 1871-1875
53. Tredez, M (2008) Méta-analyse des effets protecteurs des probiotiques sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs. *Thèse vétérinaire*. ENV, Toulouse
54. Clauzure, C. (2007) Méta-analyses des effets chimioprotecteurs de la curcumine et du thé vert sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs. *Thèse vétérinaire*. ENV, Toulouse
55. Fearon E R, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. *Cell*, 1990, **61**, 5, 759-67

# Annexe

## Annexe 1

Caractéristiques des études et les donnée utilisées dans  
la méta-analyse

Nom de l'étude	Carcinogène					Animaux			Traitement étudié	Incidence de tumeurs	
	Molécule	Dose	Voie	Fréquence	Dose totale					Temoin	Experimental
Azuma 2000 3	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF	1/10	0/5
Azuma 2000 4	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF+DCA	6/10	3/9
Billings 1990 1	DMH	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 20 semaines	300mg/kg	Souris	CD-1	M	0,1% BBI	13/19	11/23
Billings 1990 2	DMH	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 20 semaines	300mg/kg	Souris	CD-1	M	0,1% SBBI	13/19	16/21
Boateng 2008	AOM	16mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	32mg/kg	Rats	F334	M	Haricots rouges	14/14	9/14
Bobe 2008 1	AOM	7mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	14mg/kg	Souris	Ob/Ob	M	Navy Beans	13/40	5/34
Bobe 2008 2	AOM	7mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	14mg/kg	Souris	Ob/Ob	M	Navy Beans (Fraction insoluble)	13/40	2/38
Davies 1999 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Soja	8/11	12/16
Guo 2003 1	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 6 semaines	90mg/kg	Souris	ERaKO + WT	F	Soja	21/26	21/30
Guo 2003 2	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 6 semaines	90mg/kg	Souris	ERaKO + WT	F	Soja + Isoflavones	21/26	13/23
Hakkak 2001	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	SD	M+F	Soja	21/42	5/41
Hangen 2002 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Navy Beans	17/28	9/32
Hangen 2002 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Haricots Noirs	17/28	7/28
Hughes 1997	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Haricots sèches	10/20	5/21
Kennedy 2002 1	DMH	13,3mg/kg	IP	2 fois/semaine pendant 3 semaines	79,8mg/kg	Rats	SD	M	0,5% ABBI	16/60	10/61
Kennedy 2002 2	DMH	13,3mg/kg	IP	2 fois/semaine pendant 3 semaines	79,8mg/kg	Rats	SD	M	0,5% BBIC	16/60	7/60
Kennedy 2002 3	DMH	13,3mg/kg	IP	2 fois/semaine pendant 3 semaines	79,8mg/kg	Rats	SD	M	0,1% PBBI	12/21	2/10
Kennedy 2002 4	DMH	13,3mg/kg	IP	2 fois/semaine pendant 3 semaines	79,8mg/kg	Rats	SD	M	Molasses de Soja	12/21	4/10
Kennedy 2002 5	DMH	13,3mg/kg	IP	2 fois/semaine pendant 3 semaines	79,8mg/kg	Rats	SD	M	0,1% PBBI	5/28	6/30
Kennedy 2002 6	DMH	13,3mg/kg	IP	2 fois/semaine pendant 3 semaines	79,8mg/kg	Rats	SD	M	0,01% PBBI	5/28	1/30
Madar 1996	DMH	20mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 5 semaines	100mg/kg	Rats	SD	M	Fibres de Soja	23/25	16/22
McIntosh 1998	DMH	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 3 semaines	60mg/kg	Rats	SD	M	Pois chiches et seigle	6/18	10/18
Raju 2009 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	SD	M	Isoflavones de Soja (40mg)	15/15	20/20
Raju 2009 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	Sd	M	Isoflavones de Soja (1000mg)	15/15	19/20
St Clair 1990 1	DMH	7mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 20 semaines	140mg/kg	Souris	CD-1	M	0,5% BBI	6/64	1/96
St Clair 1990 2	DMH	7mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 20 semaines	140mg/kg	Souris	CD-1	M	0,1% PBBI	6/64	3/27
Weed 1985	DMH	7mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 20 semaines	140mg/kg	Souris	CD-1	M	0,5% BBI	11/46	0/24

**Tableau 3 : Caractéristiques des études utilisant l'incidence des tumeurs comme critère de jugement**

IP : Intra-péritonéale ; SC : Sous cutanée ; S-D : Sprague-Dawley ; M : Mâles ; F : Femelles ; WT : Wild Type ; HMF : Portion à haut poids moléculaire extrait du soja ; DCA : Deoxycholate de sodium ; BBI : Bowman Birk protease inhibitor ; SBBI : Succinylated BBI ; ABBI : Autoclaved BBI ; BBIC : BBI concentré ; PBBI Purified BBI



Nom de l'étude	Carcinogène					Animaux	Traitement étudié	Témoin			Expérimental				
	Molécule	Dose	Voie	Fréquence	Dose totale			Mean ACF	SD	N	Mean ACF	SD	N		
Azuma 1999a 1	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF+DCA	28,8	14,9	5	66,66	19,9	5
Azuma 1999a 2	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF	102,17	29,1	5	95,65	24,3	5
Azuma 1999a 3	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF à volonté	80,4	19,5	5	94,56	24,3	5
Azuma 2000 1	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF Pendant 12 Semaines	29,2	1,2	5	33,4	1,4	5
Azuma 2000 2	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF+DCA Pendant 12 Semaines	3	0,4	5	43,6	2,3	5
Azuma 2000 3	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF Pendant 39 Semaines	36,6	3,3	10	44,5	6,2	5
Azuma 2000 4	AOM	15mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 3 semaines	45mg/kg	Rats	F334	M	HMF+DCA Pendant 39 Semaines	4,8	1,6	10	55	3,8	10
Boateng 2007 1	AOM	16mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	32mg/kg	Rats	F334	M	Pinto Beans	183	65	8	64	22,6	8
Boateng 2007 2	AOM	16mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	32mg/kg	Rats	F334	M	Black eyed Peas	183	65	8	40	11,3	8
Boateng 2007 3	AOM	16mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	32mg/kg	Rats	F334	M	Soja	183	65	8	81	31,1	8
Boateng 2008	AOM	16mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	32mg/kg	Rats	F334	M	Haricots rouges	158	2,6	6	72	15,9	6
Choi 2008a 1	DMH	20mg/kg	SC	2 fois/semaine pendant 4 semaines	160mg/kg	Rats	S-D	M	Isoflavones de Soja (50mg) + 6% FOS	11,2	7,59	10	5,36	5,06	10
Choi 2008a 2	DMH	20mg/kg	SC	2 fois/semaine pendant 4 semaines	160mg/kg	Rats	S-D	M	Isoflavones de Soja (500mg) + 6% FOS	11,2	7,59	10	8	7,59	10
Choi 2008b	DMH	20mg/kg	SC	2 fois/semaine pendant 4 semaines	160mg/kg	Rats	S-D	M	Isoflavones de Soja (1000mg)	44,12	9,18	12	34,12	8,14	12
Choi 2010 1	DMH	20mg/kg	SC	2 fois/semaine pendant 4 semaines	160mg/kg	Rats	S-D	M	Isoflavones de Soja (50mg)	38,8	21,8	10	12,4	9,8	10
Choi 2010 2	DMH	20mg/kg	SC	2 fois/semaine pendant 4 semaines	160mg/kg	Rats	S-D	M	Isoflavones de Soja (500mg)	38,8	21,8	10	28,3	18,02	10
Daly 2007	AOM	20mg/kg	SC	Injection unique	20mg/kg	Rats	F334	F	Isoflavones de Soja	37	5	21	33	6	16
Davies 1999 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Soja	125,1	14,1	6	107,3	21,4	6
Davies 1999 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Soja	5	1,1	20	2,81	0,7	20
Faris 2009 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Lentilles cuites	58,3	26,8	10	33,44	14,4	10
Faris 2009 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Soja Cru	58,3	26,8	10	27,33	13,7	10
Feregrino-Pérez 2008 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	S-D	M+F	Haricots	4,2	0,6	10	2,2	0,6	10
Feregrino-Pérez 2008 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	S-D	M+F	Polysaccharides extraites d'haricots	4,2	0,6	10	2	0,8	10
Gee 2000 1	DMH	30mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	60mg/kg	Rats	Wistar	M	Génistéine Purifiée	22,7	1,13	8	31,56	0,84	8
Gee 2000 2	DMH	30mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	60mg/kg	Rats	Wistar	M	Protéines de soja	22,7	1,13	8	20,45	0,7	8
Kim 2008 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Téguments de Soja noir	148	31	12	115,2	31,1	12
Kim 2008 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Téguments de Soja jaune	148	31	12	119,2	31,1	12
Silva 2009 1	DMH	50mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	100mg/kg	Rats	Wistar	M	Soja Fermenté	1,6	0,57	10	2,8	0,5	10
Silva 2009 2	DMH	50mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	100mg/kg	Rats	Wistar	M	Soja	1,6	0,57	10	1,16	0,57	10
Symolon 2004 1	DMH	30mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 6 semaines	180mg/kg	Souris	CF1	F	Glucosylceramide de Soja (0,025%)	29,5	9,17	10	18,4	12,3	10
Symolon 2004 2	DMH	30mg/kg	IP	1 fois/semaine pendant 6 semaines	180mg/kg	Souris	CF1	F	Glucosylceramide de Soja (0,1%)	29,5	9,17	10	14,4	7,9	10
Thiagarajan 1998 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Flocons de Soja	130	14,2	15	96,3	14,2	15
Thiagarajan 1998 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	F334	M	Farine de Soja	130	14,2	15	85	24,5	15
Vergara-Castañeda 2010 1	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	S-D	M	Haricots cuits	6,6	0,4	12	0,8	0,2	12
Vergara-Castañeda 2010 2	AOM	15mg/kg	SC	1 fois/semaine pendant 2 semaines	30mg/kg	Rats	S-D	M	Portion non digestible d'haricots	6,6	0,4	12	1,5	0,72	12

**Tableau 4 : Caractéristiques des études utilisant le nombre d'ACF comme critère de jugement**  
IP : Intra-péritonéale ; SC : Sous cutanée ; S-D : Sprague-Dawley ; M : Mâles ; F : Femelles ; HMF : Portion à haut poids moléculaire extrait du soja ; DCA : Deoxycholate de sodium ; FOS : fructooligosaccharides

Toulouse, 2011

NOM : HANNANT

Prénom : Simon

TITRE :

Méta-analyse des effets protecteurs des haricots, des pois et de l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs

RESUME :

De nombreuses substances sont étudiées pour leurs effets chimio-protecteurs contre le cancer colorectal, cause non négligeable de mortalité dans le monde, et beaucoup d'entre elles donnent des résultats suggestifs dont les haricots, le soja et leur dérivées. L'objectif de cette étude était de regrouper les publications qui utilisent un modèle animal pour étudier les effets des haricots, soja et leurs dérivées, pour ensuite les analyser à l'aide d'une méta-analyse. Cette méta-analyse a permis de montrer un effet protecteur global chez le soja, les haricots et l'inhibiteur protéasique de bowman Birk. Quelques résultats sont non conclusifs mais il n'y a pas de résultats défavorables. Cet effet dépend de la lignée des animaux utilisés et aussi de la substance ajouté car les haricots ressortent plus protecteurs que le soja. Notre étude suggère qu'un essai clinique chez l'homme, de ces substances, est potentiellement intéressant.

MOTS CLES : Prevention, cancer colorectal, haricots, soja, pois, méta-analyse, Bowman Birk

---

ENGLISH TITLE :

Meta-analysis of the protective effects of beans, peas and Bowman Birk protease inhibitor on colorectal carcinogenesis in rodents.

ABSTRACT :

Many substances are studied for their chemo-protective effects against colorectal cancer which is a significant cause of mortality worldwide and many of them give results that suggest they may have a positive effect including beans, soybeans and their derivatives. The object of this study was to group the publications that use an animal model to study the effects of beans, soybeans and their derivatives, and then evaluate them using a meta-analysis. This meta-analysis has shown an overall protective effect in soybeans, beans and the protease inhibitor Bowman Birk. Some results are inconclusive but there are no unfavourable outcomes. The effects depend on the strain of animal used and also on the substance added as the beans appear more protective than soy. This study suggests that a clinical trial in humans of these substances could be potentially interesting.

KEYWORDS : Prevention, colorectal cancer, beans, soya, peas, meta-analysis, Bowman Birk