



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 : 8650](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID%3A8650)

To cite this version :

Barthe, Lucie. *Métabolisme des acides gras polyinsaturés de la série N-3 (Omega-trois) sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 160 p.

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

META-ANALYSE DES EFFETS PROTECTEURS DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS DE LA SÉRIE N-3 (OMÉGA-TROIS) SUR LA CANCÉROGÈNESE 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

Lucie Noémie BARTHE

Née, le 7 octobre 1986 à Châlons sur Marne (51)

Directeur de thèse : **M. le Professeur 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'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de conférences à l'École 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 :

NEGRE	M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES
	M. C. LABIE	M. JF. GUEIFI	M. DORCHIES
	M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	M. BRAUN (émérite)
	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. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
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. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
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. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 2°
CLASSE**

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
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
--

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
 Mlle **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*
 Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
 M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
 M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
 Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 Mlle **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*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 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*
 Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
 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. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
CONTRACTUELS**

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

A notre jury de thèse

A Monsieur le Professeur Roland BUGAT

Professeur des Universités
Directeur du département Enseignement-Formation-Education de l'Institut
National du cancer
Président du pôle de compétitivité Cancer-Bio-Santé

*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 et son enthousiasme,
Nous vous témoignons notre profonde reconnaissance*

A Monsieur Faouzi LYAZRHI

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Statistiques Biologiques et Mathématiques

*Pour sa disponibilité ainsi que ses conseils,
Sincères remerciements*

A mes parents, qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenu tout au long de mon parcours. Maman, toujours compréhensive et pleine d'amour, et Papa, stimulant et plein d'amour aussi.

A mon frère, qui un jour, trouvera sa voie, et la sérénité.

A Mamie Nénette, à ses conseils et à nos longues conversations, qu'elles soient encore nombreuses.

A Mamie Paulette et à sa joie de vivre retrouvée.

A mes Papis, qu'ils veillent sur nous.

A ma famille Barthe, à la spontanéité qui nous caractérise, notre joie de vivre, que nos parties de rigolades soient encore nombreuses.

A ma famille Dupin, à nos noëls et aux prochains, que l'on continue de profiter de la vie comme on sait le faire.

A Cut, Alice, Romain, Tutu, Tom, Mamat, Mamass, Yannouz, Vinc', Chloé et Tiphaine, amis pour la vie, à nos anciens et nombreux futurs moments passés ensemble.

A Hélène, à notre amitié, à sa joie de vivre et sa lucidité qui m'aura sauvée plus d'une fois.

A Stéphanie, ma sœur, à tes futurs voyages et à notre amitié profonde.

A Romain, qui a su m'ouvrir et me guider sur la voie de la sagesse, même si la route est encore longue.

A ma Ju, la Mamie, Bob et Pierre, à la nostalgie de nos années lycée et nos innombrables fous rires.

Table des matières

A notre jury de thèse	5
Table des matières	9
Table des illustrations	13
Introduction	17
Chapitre 1	19
Le colon et le cancer du Colon	19
1. Le colon.....	19
1.1. Anatomie.....	19
1.2. Histologie.....	20
1.3. Physiologie	21
1.4. Microbiologie	22
2. Le cancer du colon	22
2.1. Épidémiologie	22
2.2. Évolution du cancer.....	23
2.2.1. Initiation	23
2.2.2. Promotion	23
2.2.3. Progression.....	23
2.3. Pathogénie du cancer colorectal.....	23
2.3.1. Histologie	24
2.3.2. Génétique	24
2.4. Facteurs de risque	25
2.4.1. Age, sexe	25
2.4.2. Prédispositions génétiques.....	25
2.4.3. Maladies inflammatoires	25
2.4.4. Mode de vie.....	26
2.5. Rôle de l'inflammation dans l'initiation ou la promotion du cancer du colon	26
2.6. Diagnostique du cancer colorectal.....	27
2.6.1. Dépistage organisé.....	27
2.6.2. Méthodes diagnostiques.....	27
2.7. Classification des tumeurs colorectales	28
2.8. Traitement	28
2.9. Nutrition et cancer : actualités	29
2.9.1. Aliments riches en fibres	29
2.9.2. Viande rouge et grasse	29
2.9.3. Alcool.....	30
2.9.4. Calcium	30
Acides gras Omega 3.....	31
1. Définition	31
2. Sources alimentaires	32
2.1. Produits de la mer	32
2.1.1. Végétaux	32
2.1.2. Poissons gras	32
2.2. Végétaux terrestres.....	32
3. Synthèse et besoins de l'organisme	33
3.1. Métabolisme des AGPI	33
3.2. Synthèse d'écossanoïdes	35
4. Acides gras Omega 3 et cancer du colon.....	36
4.1. Études épidémiologiques	36

4.2.	<i>Modèles d'études précliniques</i>	37
4.3.	<i>Études précliniques</i>	37
4.4.	<i>Études cliniques</i>	38
4.5.	<i>Mode d'action potentiel</i>	39
4.5.1.	Diminution du taux d'acides biliaires secondaires	39
4.5.2.	Induction de l'apoptose	39
4.5.3.	Modification de la composition membranaire	39
4.5.4.	Modulation du taux de COX-2	40
Chapitre 2 : Méta-analyse		41
Élaboration du protocole expérimental		41
1.	Formulation de la problématique	41
2.	Variables	41
2.1.	<i>Les animaux utilisés</i>	41
2.2.	<i>Conditions d'élevage</i>	41
2.3.	<i>Carcinogènes</i>	42
2.4.	<i>Acides gras Omega 3</i>	42
2.5.	<i>Critères de jugement</i>	42
3.	Protocole	43
3.1.	<i>Recherche des articles en lien avec notre problématique</i>	43
3.1.1.	Recherches sur Pubmed	43
3.1.2.	Système de la boule de neige	43
3.1.3.	Google Scholar	43
3.2.	<i>Sélection des articles utilisables</i>	43
3.2.1.	Sélection sur le titre et le résumé	43
3.2.2.	Sélection sur l'article en entier	44
3.3.	<i>Extraction des données</i>	46
3.4.	<i>Statistiques</i>	46
3.4.1.	Logiciels utilisés	46
3.4.2.	Critères de jugement, types de données calculées et utilisées	47
3.4.3.	Analyses	48
Caractéristiques des articles		49
1.	Études incluses dans la méta-analyse	49
1.1.	<i>Bommarreddy 2006</i>	49
1.2.	<i>Coleman 2002</i>	49
1.3.	<i>Davidson 2004</i>	50
1.4.	<i>Dommels 2003</i>	51
1.5.	<i>Dwivedi 2003</i>	52
1.6.	<i>Dwivedi 2005</i>	52
1.7.	<i>Dwivedi 2011</i>	53
1.8.	<i>Jenab 1996</i>	53
1.9.	<i>Kim 2003</i>	54
1.10.	<i>Kohno 2002</i>	55
1.11.	<i>Kohno, janvier 2004</i>	55
1.12.	<i>Kohno, avril 2004</i>	56
1.13.	<i>Kohno 2006</i>	57
1.14.	<i>Minoura 1988</i>	57
1.15.	<i>Moreira 2009</i>	58
1.16.	<i>Narisawa 1991</i>	59
1.17.	<i>Narisawa 1994</i>	59
1.18.	<i>Nelson 1988</i>	60
1.19.	<i>Onogi, juin 1996</i>	60
1.20.	<i>Onogi, septembre 1996</i>	61

1.21.	<i>Paulsen 1998</i>	62
1.22.	<i>Reddy 1986</i>	63
1.23.	<i>Reddy 1988</i>	63
1.24.	<i>Reddy 1991</i>	64
1.25.	<i>Sarotra 2010</i>	65
1.26.	<i>Serraino 1992</i>	66
1.27.	<i>Van Beelen 2009</i>	67
1.28.	<i>Williams 2007</i>	67
2.	Études exclues de la méta-analyse.....	68
2.1.	<i>Chang 1998</i>	68
2.2.	<i>Deschner 1990</i>	68
2.3.	<i>Hendrickse 1995</i>	69
2.4.	<i>Hirose 1990</i>	69
2.5.	<i>Hong 2002</i>	70
2.6.	<i>Kenar 2008</i>	70
2.7.	<i>Kohno 2000</i>	71
2.8.	<i>Koohestani 1998</i>	72
2.9.	<i>Latham 1999</i>	72
2.10.	<i>Lindner 1991</i>	73
2.11.	<i>Reddy 2001</i>	74
2.12.	<i>Reddy 2005</i>	74
2.13.	<i>Paulsen 1998</i>	75
2.14.	<i>Takahashi</i>	75
1.1.1.	<i>Takahashi 1993</i>	76
1.1.2.	<i>Takahashi 1994</i>	76
1.1.3.	<i>Takahashi, juillet 1997</i>	77
1.1.4.	<i>Takahashi, octobre 1997</i>	77
3.	Bilan des données recueillies.....	78
3.1.	<i>Critères de jugement</i>	78
3.2.	<i>Animaux</i>	78
3.3.	<i>Régimes alimentaires</i>	78
3.4.	<i>Acides gras Omega 3</i>	79
3.5.	<i>Carcinogènes</i>	79
	Résultats.....	82
1.	Vérification du biais de publication.....	82
1.1.	<i>Utilisation des Funnel plot</i>	82
1.2.	<i>Correction du biais de publication</i>	84
2.	Méta-analyse globale utilisant un effet fixe.....	85
3.	Méta-analyse globale utilisant un modèle aléatoire.....	87
3.1.	<i>Critère de jugement incidence tumorale</i>	87
3.2.	<i>Critère de jugement multiplicité tumorale</i>	87
3.3.	<i>Critère de jugement ACF</i>	89
3.4.	<i>Critère de jugement cryptes aberrantes</i>	90
3.5.	<i>Critère de jugement gros ACF</i>	90
3.6.	<i>Conclusion sur les résultats de la méta-analyse globale en modèle aléatoire</i>	91
4.	Méta-analyses en sous-groupes, modèle aléatoire.....	91
4.1.	<i>Variable « carcinogène »</i>	91
4.1.1.	<i>Nature du carcinogène</i>	91
4.1.2.	<i>Dose totale de carcinogène administrée</i>	95
4.1.3.	<i>Voie d'administration</i>	100
4.2.	<i>Variable « animal »</i>	101
4.2.1.	<i>Sexe</i>	101

4.2.2.	Lignée.....	101
4.3.	<i>Conditions d'élevage</i>	105
4.3.1.	Variable « durée totale de l'expérience »	105
4.3.2.	Variable « Composition en matière grasse de l'aliment ».....	106
4.4.	<i>Acide gras Omega 3</i>	107
4.4.1.	Variable « type d'acide gras Omega 3 utilisé ».....	107
4.4.2.	Teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment	113
4.4.3.	Période de distribution de l'acide gras Omega 3	117
4.4.4.	Durée totale de distribution d'acide gras Omega 3	122
4.5.	<i>Conclusion sur les analyses en sous-groupe réalisées</i>	122
4.6.	<i>Complément d'analyses</i>	125
4.6.1.	Dans le sous-groupe « 30mg », analyse selon la durée totale de l'expérience	125
4.6.2.	Dans le sous-groupe « 10-20% », analyse selon le type d'acide gras Omega 3 utilisé 126	
4.6.3.	Dans le sous-groupe « (Av, p, AP) ou (P, Ap) », analyse selon la durée totale de l'expérience.....	128
4.7.	<i>Conclusion sur l'ensemble des analyses</i>	129
Discussion.....		131
1.	Évaluation de la technique d'analyse de données utilisée.....	131
1.1.	<i>Biais de publication</i>	131
1.2.	<i>Répartition des données et loi normale</i>	132
1.3.	<i>Homogénéité/hétérogénéité</i>	132
1.4.	<i>Analyses en sous-groupes</i>	133
1.5.	<i>Interactions entre les facteurs de variabilité</i>	134
1.6.	<i>Utilisations de plusieurs études issues du même article</i>	134
1.7.	<i>Interprétation des résultats non-significatifs</i>	134
2.	Application des résultats obtenus	135
2.1.	<i>Extrapolation des résultats de méta-analyses à l'espèce humaine</i>	135
2.1.1.	Induction de la cancérogénèse chez les rongeurs	135
2.1.2.	Critères de jugement.....	136
2.1.3.	Lignée/ souche des animaux utilisées.....	137
2.1.4.	Régime alimentaire.....	137
2.1.5.	Conclusion sur l'extrapolation des résultats	137
2.2.	<i>Comparaison des propriétés chimio-protectrices des acides gras Omega 3 à d'autres substances évaluées chez les rongeurs</i>	138
2.2.1.	Stade d'administration	139
2.2.2.	Modes de distribution/consommation potentiels des Omega 3	139
2.2.3.	Choix d'une source d'acide gras Omega 3 pour la chimioprévention du cancer du côlon chez l'homme.....	140
Conclusion générale		141
Conclusion personnelle		142
Bibliographie.....		144
Annexes.....		152
1.	Synthèse des éicosanoïdes.....	152
1.1.	Synthèse des prostanoïdes à partir de l'acide arachidonique.....	152
1.2.	Synthèse des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique	153
2.	Mécanismes d'action, rôle physiologique	154
2.1.	Prostanoïdes.....	154
2.1.1.	<i>La prostacycline (PGI2)</i>	154
2.1.2.	<i>Thromboxanes</i>	155
2.1.3.	<i>Prostaglandines</i>	155

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Comparaison des éicosanoïdes synthétisés à partir de l'acide arachidonique et de l'EPA selon l'enzyme réalisant la transformation.....	35
Tableau 2 : Méta-analyses en sous-groupes, prévues dans le protocole de la méta-analyse afin d'étudier l'importance des variables identifiées sur l'effet des Omega 3	48
Tableau 3 : Synthèse des résultats des méta-analyses en sous-groupe.	124
Tableau 4 : Synthèse des résultats des méta-analyses en sous-groupe complémentaires.....	130
Tableau 5 : Caractéristiques des études utilisant le critère incidence des tumeurs incluses dans la méta-analyse.....	156
Tableau 6 : Caractéristiques des études utilisant le critère incidence des tumeurs incluses dans la méta-analyse.....	156

Figures

Figure 1: Schéma représentant la disposition anatomique du colon humain	19
Figure 2: Schéma représentant la muqueuse colique.....	21
Figure 3 : Structure des acides gras n-3 ALA, EPA, DPA et DHA.....	31
Figure 4 : Schéma représentant la conversion des acides gras essentiels en AGPI.....	34
Figure 5 : Funnel plot pour le critère incidence tumorale.....	81
Figure 6 : Funnel plot pour le critère multiplicité tumorale (à gauche), pour le critère ACF (à droite).....	81
Figure 7 : Funnel plot pour le critère nombre de cryptes par colon (à gauche) et nombre de gros ACF	81
Figure 8 : Funnel plot « corrigé » pour le critère incidence tumorale.....	83
Figure 9: Funnel plot pour le critère multiplicité tumorale (à gauche), pour le critère ACF (à droite)	83
Figure 10 : Funnel plot corrigé pour le critère nombre de cryptes par colon (à gauche) et nombre de gros ACF	83
Figure 17: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire.....	88
Figure 16: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire	88
Figure 18: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire.....	89
Figure 19: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire.....	90
Figure 20: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire.....	90
Figure 21: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction du carcinogène utilisé.....	92
Figure 22: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction du carcinogène utilisé.....	93
Figure 23: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction du carcinogène utilisé	94
Figure 24: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée	96
Figure 25: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée.....	97
Figure 26: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée.....	98
Figure 27: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée.....	99
Figure 28: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée	100

Figure 29: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée.....	102
Figure 30: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée	103
Figure 31: Forest plot pour le critère de jugement cryptes, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée.....	104
Figure 32: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée	104
Figure 33: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé.....	108
Figure 34: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé.....	109
Figure 35: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé.....	110
Figure 36: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé.....	111
Figure 37: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé.....	112
Figure 38: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment.....	113
Figure 39: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment.....	114
Figure 40: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment	115
Figure 41: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment	116
Figure 42: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment	116
Figure 43: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3.....	118
Figure 44: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3.....	119
Figure 45: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3	120
Figure 46: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3.....	121
Figure 47 : 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.	138
Figure 48 : Schéma représentant la synthèse des prostanoïdes à partir de l'acide arachidonique.....	153
Figure 49 : Schéma représentant la synthèse des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique	154
Figure 50 : Données brutes et risque relatif des études incluses dans la méta-analyse pour le critère incidence des tumeurs.....	156
Figure 51 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère multiplicité tumorale	156
Figure 52 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère nombre d'ACF par colon	156
Figure 53 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère nombre de cryptes par colon.....	156
Figure 54 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère nombre de gros ACF par colon.....	156

Introduction

Le cancer est une affection occupant une place majeure dans les problèmes de santé publique. Sur la période 2004-2008, le cancer a été responsable de la majorité des décès chez l'homme, et représentait alors la seconde cause de mortalité chez la femme. Le cancer du sein est à l'origine du plus grand nombre de décès chez la femme, et chez l'homme, le cancer du poumon est au premier rang devant celui du côlon-rectum et de la prostate.

Les facteurs de risque du cancer identifiés aujourd'hui sont à la fois internes (génome, induction par un agent infectieux,...), et externes (exposition à des substances carcinogène, alimentation,...). L'alimentation est l'un des facteurs sur lequel nous pouvons agir le plus facilement.

De nombreuses études, notamment épidémiologiques, ont été menées sur les habitudes alimentaires de différentes populations, en relation avec le taux de cancers diagnostiqués. Celles-ci ont pu attirer l'attention sur les aliments qu'il faudrait à priori éviter, mais aussi en ce qui concerne ceux qui pourraient présenter des propriétés protectrices.

Les acides gras Omega 3 sont des acides gras polyinsaturés, dits essentiels, synthétisés par certains végétaux marins et terrestres. Ils intéressent les chercheurs depuis de nombreuses années car semblent avoir une action protectrice vis-à-vis de plusieurs affections, notamment les maladies chroniques inflammatoire et le cancer.

Cependant, les expériences menées jusqu'à aujourd'hui présentent des résultats qui ne concordent par forcément. L'objectif de ce travail est donc de tenter d'estimer au mieux l'effet moyen des acides gras poly-insaturés (AGPI) n-3 sur la cancérogenèse expérimentale, dans le cas d'une administration orale d'acides gras Omega 3 à des modèles murins de cancérogénèse colique chimio-induite, afin de déterminer précisément l'effet de ces acides gras essentiels au moyen d'une méta-analyse. Celle-ci sera présentée après une brève bibliographie introductive présentant quelques éléments fondamentaux et actualités autour du sujet.

Chapitre 1

Le colon et le cancer du Colon

1. Le colon

1.1. Anatomie

Le colon, également appelé "gros intestin", est la partie du tube digestif délimitée en partie proximale par la valvule iléo-caecale et distalement par la jonction recto-sigmoïdienne. Il est subdivisé en cinq parties, décrivant un trajet en cadre dans l'abdomen :

- Le caeco-appendice ou caecum, cul-de-sac à l'extrémité duquel émerge un tube mince de 5 cm de long : l'appendice.
- Le colon ascendant ou colon droit, remontant au niveau du flanc droit de l'abdomen
- Le colon transverse, passant sous le foie, l'estomac et le pancréas
- Le colon descendant ou gauche, descendant au niveau du flanc gauche
- Le colon sigmoïde ou pelvien, formant un coude en forme de S au centre de l'abdomen

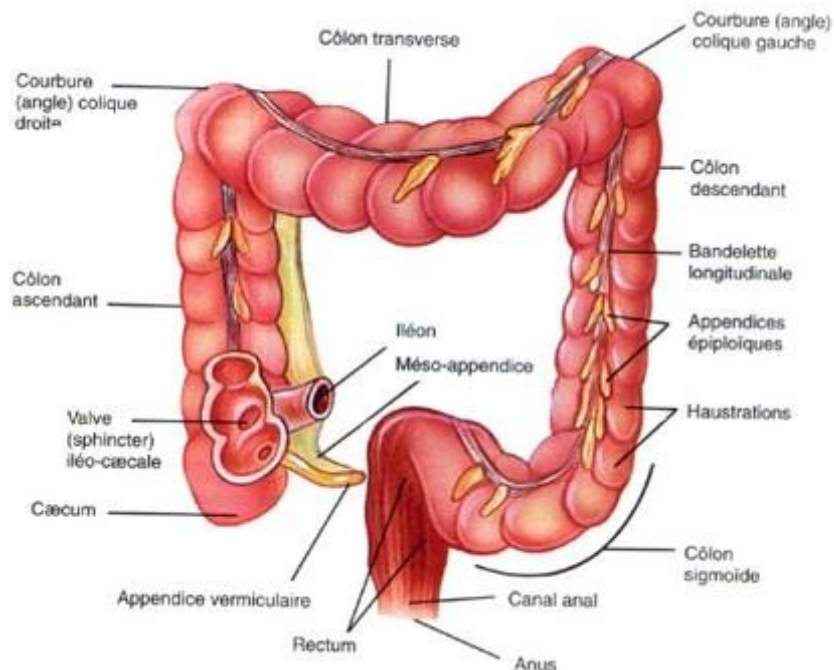


Figure 1: Schéma représentant la disposition anatomique du colon humain

(<http://www.hydrocolon-naturopat.com/anatomie.html>)

Chez l'homme, il mesure en moyenne 1m à 1m50. Son diamètre est décroissant, de 8cm à la jonction caecale à 3cm au niveau de la naissance du rectum. Sa morphologie externe est caractérisée par l'alternance de bosselures séparées par des plis semi-lunaires. Il possède un appendice. Sa fixation dans l'abdomen est assurée par du fascia en ce qui concerne les segments fixes : colon ascendant et descendant, et par du méso pour les segments mobiles : caeco-appendice, colon transverse et sigmoïde.

L'irrigation est assurée par l'artère mésentérique supérieure, qui vascularise le caeco-appendice, le colon droit et une partie du colon transverse, et par l'artère mésentérique inférieure, vascularisant les autres segments. Les branches des veines mésentériques supérieure et inférieure, satellites des artères, drainent ensuite le sang vers le système porte. Le système lymphatique est divisé en cinq groupes : épicolique, paracolique, intermédiaire, principal et central. L'innervation du colon est issue du plexus solaire ainsi que du plexus mésentérique supérieur. [1]

1.2. Histologie

On distingue 4 tuniques :

- Une séreuse, constituée par le péritoine viscéral entourant la surface libre du colon, principalement au niveau des zones fixes. On distingue un mésothélium ainsi qu'une couche sous séreuse de tissu conjonctif lâche pouvant être riche en tissu adipeux, notamment au niveau des appendices épiploïques.
- Une musculuse, divisée en une composante superficielle longitudinale incomplète formant les bandelettes antérieures et postérieures, elles même reliées par des faisceaux longitudinaux, et une composante profonde circulaire. Elle est constituée de fibres musculaires lisses.
- Une sous-muqueuse, constituée de tissu conjonctif lâche. Elle comprend l'essentiel de la vascularisation sanguine et lymphatique, ainsi que des cellules adipeuses, un plexus nerveux, et des follicules lymphatiques solitaires, concentrés principalement au niveau de l'appendice vermiculaire.
- Une muqueuse, dépourvue de villosités, épousant la conformation externe régie par les plis semi-lunaires et les bosselures. Elle comporte un épithélium de revêtement cylindrique, composé majoritairement de cellules caliciformes, qui s'invagine dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn. Le chorion est riche en tissu lymphoïde, on y trouve de nombreux lymphocytes diffus et follicules lymphoïdes débordant vers la musculaire muqueuse.

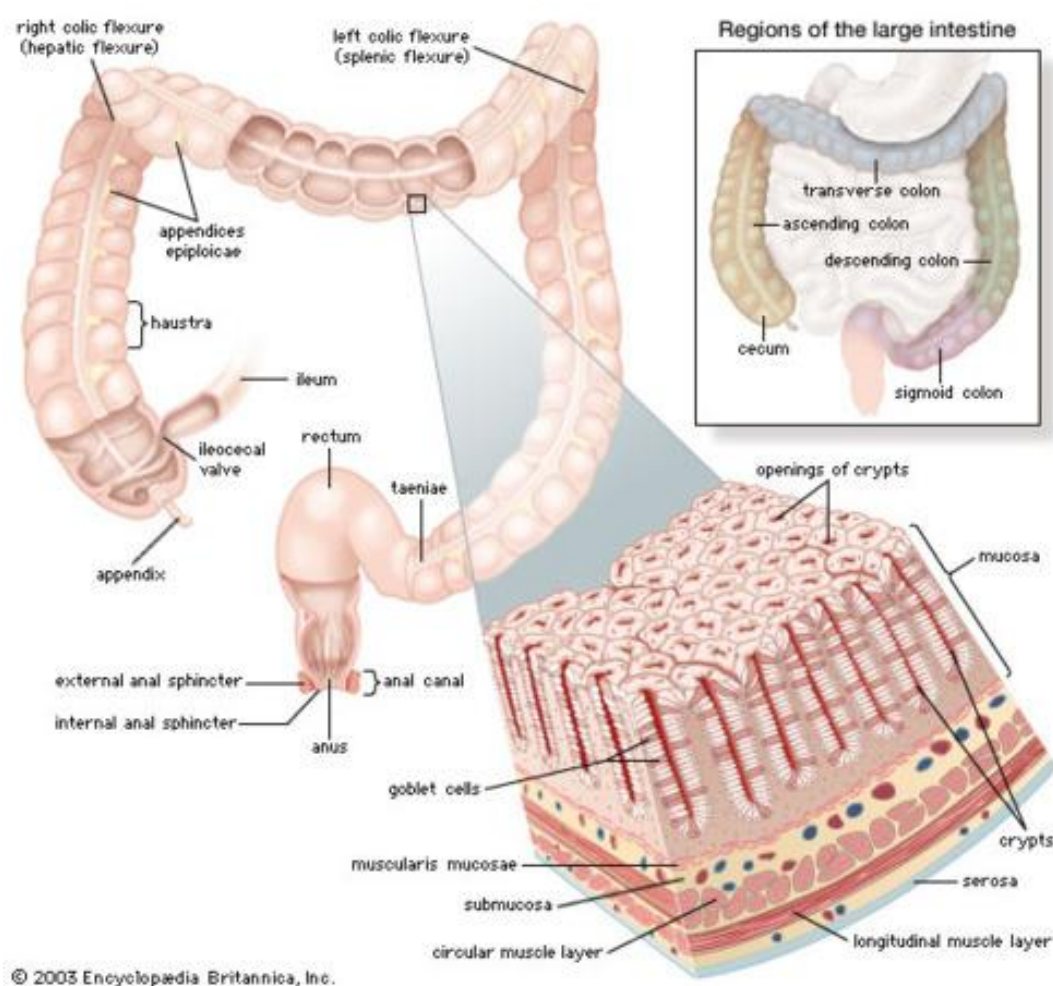


Figure 2: Schéma représentant la muqueuse colique

1.3. Physiologie

Le colon a deux fonctions : l'absorption de l'eau et des électrolytes, et le stockage et l'évacuation des déchets de l'alimentation.

L'absorption de l'eau et des électrolytes se fait au niveau du colon proximal, c'est-à-dire le caecum, le colon ascendant et la moitié du colon transverse. Elle est caractérisée par une absorption de Na^+ et de Cl^- , et une sécrétion de K^+ et HCO_3^- . Elle permet de diviser par 10 la concentration de Na^+ (100mmol.L^{-1} dans le caecum à 10mmol.L^{-1} dans le rectum), et de réduire le débit liquidien de 1L à 0,1L.

Le rôle de stockage des déchets est permis par l'existence de mouvements peu propulsifs. Le colon droit est animé d'un péristaltisme rétrograde vers le caecum, assurant un brassage et permettant la réalisation des phénomènes de réabsorption. Le colon gauche se contracte quant-à lui de façon annulaire, peu propulsive. Cette activité est entrecoupée de périodes de quiescence, permettant le tassement des matières fécales.

1.4. Microbiologie

La flore intestinale, appelée aussi microbiote est la plus abondante et la plus importante des flores bactériennes commensales de l'organisme. Elle compte entre 500 et 1000 espèces différentes chez l'adulte. Nombre d'entre elles n'ont pas encore été identifiées du fait qu'elles ne soient pas cultivables [3]. Parmi ces centaines d'espèces, seules quelques unes sont communes à tous les individus [4].

Ce microbiote est inexistant à la naissance, mais se développe dès les premiers jours de la vie, provenant de la mère, mais aussi de l'environnement : air, autres enfants,... [5] Les premières bactéries qui colonisent le tube digestif du nouveau né sont *E. coli* et *Streptococci*. Celles-ci vont créer une atmosphère réduite qui va permettre aux genres anaérobies tels *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, et *Ruminococcus* de s'installer à leur tour [6]. A deux ans, la microflore intestinale est proche de celle de l'adulte.

2. Le cancer du colon

2.1. Épidémiologie

En France, le cancer du colon est le troisième cancer en termes d'incidence, tout sexe confondu, juste derrière le cancer de la prostate et du sein. En 2010, 40 000 nouveaux cas ont été répertoriés, dont 53% chez les hommes. Les personnes âgées de plus de 50 ans représentent à elles-seules plus de 95% des nouveaux cas.

Durant la période s'étalant de 2003 à 2007, le cancer colorectal a été responsable de la mort d'un peu plus de 16 000 français en moyenne par an. En 2010, 17 400 décès ont été estimés, classant ce cancer deuxième au niveau du taux de mortalité, juste derrière le cancer du poumon (28 700 décès), et devant le cancer du sein (11 500 décès). Cependant, on note une diminution régulière des décès depuis les années 1980, témoignant d'une amélioration de la survie des patients.

Des disparités régionales ont été mises en évidence, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Les taux les plus élevés se retrouvent principalement dans le Nord-est (Nord-Pas-de-Calais, Alsace-Lorraine, Champagne-Ardenne), le Centre et le Limousin. Les taux les plus faibles, quant à eux, se retrouvent dans les régions du Sud et l'Île de France.

En dehors de la France, on remarque que le cancer colorectal est le plus fréquent dans une dizaine de pays européens, incluant la République Tchèque, la Hongrie, la Slovaquie, le Danemark, la Norvège, l'Italie, les Pays-Bas, l'Allemagne,... Les taux d'incidence, aussi bien masculins que féminins, sont également comparables aux États-Unis et au Canada. [7]

2.2. Évolution du cancer

La cancérogenèse est un processus très long et très complexe, pouvant être brièvement simplifié en trois grandes étapes :

2.2.1. Initiation

Lors de cette phase, les cellules subissent des modifications génétiques irréversibles transmissibles aux cellules filles. Celles-ci peuvent apparaître spontanément, ou être causées par des agents mutagènes, c'est-à-dire des molécules pouvant interagir avec l'ADN et lui apporter des modifications. Ces agents peuvent être directement réactifs ou activés par des enzymes métaboliques. [10]

2.2.2. Promotion

Une fois ces mutations acquises, les cellules concernées seront plus sensibles aux molécules favorisant la prolifération cellulaire [11]. Ces molécules agissent la plupart du temps par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires. La plupart du temps, ces molécules sont spécifiques d'une espèce, d'un tissu ou d'un récepteur en particulier. Un grand nombre de cellules filles, contenant les mêmes mutations, va donc être produit. [10]

2.2.3. Progression

L'application répétée d'agents promoteurs sur la peau de souris, préalablement exposée à des agents initiateurs (mutagènes), conduit à l'apparition de papillomes bénins. La plupart de ces papillomes régressent une fois l'arrêt du traitement, mais certains évoluent en cancer. La fréquence de progression vers le cancer suggère que les papillomes évoluant en cancer ont acquis une, voire des, mutations additionnelles spontanées [12]. Cette phase de progression correspond donc à l'étape de passage d'une tumeur bénigne à la malignité. Elle est associée à un changement caryotypique, à une augmentation du taux de multiplication, de l'invasion, des métastases, ainsi qu'à des altérations biochimiques et morphologiques [13].

2.3. Pathogénie du cancer colorectal

Le cancer colorectal regroupe l'ensemble des néoplasies ayant lieu au niveau du colon, du rectum, et de l'appendice. Environ 95% des tumeurs observées sont des adénocarcinomes. On rencontre moins fréquemment des mélanomes, carcinomes, sarcomes, lymphomes [14]. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux adénocarcinomes.

2.3.1. Histologie

Le cancer colorectal débute au niveau de polypes colonisant la muqueuse colique et rectale. Les deux types histologiques menant le plus couramment au développement d'adénocarcinomes sont les polypes hyperplasiques et les polypes adénomateux [15]. Les polypes hyperplasiques possèdent un nombre augmenté de cellules glandulaires, ce qui donne un aspect anormal aux cryptes glandulaires, qui s'allongent en formant des cavités anfractueuses ramifiées et complexes [16]. Les polypes adénomateux sont formés de cellules caliciformes, entérocytaires et de Paneth. Cependant, de nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont démontré que la quasi-totalité des cancers du colon provient de polypes adénomateux, alors que la relation entre ce cancer et les polypes hyperplasique est plutôt controversée [15].

2.3.2. Génétique

Malgré sa complexité, le cancer du colon est probablement l'un des cancers les mieux connus en termes de génétique. La FAP, ou polypose recto-colique familiale, et HNPCC, ou cancer héréditaire du côlon sans polypose, sont des maladies héréditaires réputées comme facteur de risque dans le développement de ce cancer. Les études portant sur la pathogénie de ces maladies ont permis de grandes découvertes dans la compréhension des bases moléculaires de la forme héréditaire du cancer, mais aussi de sa forme sporadique.

L'origine du cancer colorectal se situerait dans une cascade de mutations génétiques, menant progressivement à la désorganisation de la réplication locale des colonocytes. Le gène APC (adenomatous polyposis coli) est un gène suppresseur de tumeur. Lorsqu'il est muté, il ne peut plus jouer son rôle d'inhibiteur de la multiplication cellulaire, d'où l'apparition de polypes adénomateux sporadiques. Son rôle serait prépondérant dans ce phénomène, puisqu'il serait muté dans environ 50% des cas d'adénomes sporadiques.

Cependant ces adénomes restent en général bénins. Le passage à la malignité requiert des modifications génétiques impliquant des gènes supplémentaires :

- Le gène DCC (deleted in colon cancer) est un gène suppresseur de tumeur. Il code pour un récepteur cellulaire, qui en l'absence de son ligand, produit l'apoptose de la cellule. Or il est retrouvé délété dans plus de 70% des cancers colorectaux, permettant aux cellules d'échapper à l'apoptose. [17]
- Le gène p53 code pour une protéine permettant l'arrêt du cycle cellulaire lorsque l'ADN a subi trop de dommages, jusqu'à ce qu'il puisse être réparé de façon satisfaisante. Il peut également induire l'apoptose de la cellule si l'ADN est trop modifié. La perte de la fonction de ce gène va favoriser l'instabilité génétique en permettant aux erreurs génétiques d'être répliquées. On retrouve cette perte de fonction dans environ 75% des cancers déclarés [18].

- Le gène KRAS code pour un récepteur ayant un rôle important dans la cascade de transduction du signal de l'EGFR, protéine favorisant la prolifération des tissus épithéliaux normaux. Ce gène acquiert des mutations activatrice constitutives dans environ 30% des cancers colorectaux, provoquant la prolifération accrue et non contrôlée des cellules épithéliales. [19]
- La méthylation de l'ADN au niveau des sites promoteurs peut empêcher l'expression du gène touché, même si celui-ci n'est pas muté. 25% des cas de cancer du colon sont associés à une méthylation du gène p14, codant pour un activateur en amont de la chaîne de transduction du signal de p53 [15].

2.4. Facteurs de risque

2.4.1. Age, sexe

Les taux spécifiques par tranche d'âge d'incidence du cancer colorectal augmentent régulièrement avec l'âge. Ils sont similaires pour les deux sexes jusqu'à 50 ans, puis augmentent plus rapidement chez les hommes. En effet, il est de 95,2 pour 100 000 chez les hommes âgés de 50 à 64 ans, et de 253,5 chez les 64 à 75 ans. Chez la femme, ces taux sont respectivement de 65,4 et 147,6. [13]

2.4.2. Prédispositions génétiques

Le fait d'avoir des personnes de notre famille touchées par le cancer colorectal est un facteur de risque, et ceci, d'autant plus que ces personnes sont nombreuses, et proches dans la relation de parenté [20]. Il existe des familles à risque très élevé, car touchées par certaines mutations héréditaires :

- Polypose recto-colique familiale (FAP) : mutation du gène Apc, gène suppresseur de tumeur, d'où un développement de nombreux polypes, et donc un risque accru de développement de cancer [21]
- Syndrome de Lynch, ou cancer héréditaire du côlon sans polypose (HNPCC)
- Une mutation du gène « Notch » peut fortement accélérer ou aggraver la cancérogenèse colorectale, du fait de son rôle dans la prolifération cellulaire

Cependant seuls 5% des cancers colorectaux ont pour origine l'une de ces mutations.

2.4.3. Maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont également des facteurs prédisposant au cancer du colon. On distingue particulièrement la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Les différences entre ces deux pathologies se trouvent principalement dans la localisation et la nature des modifications inflammatoires. Bien que la majorité des cas de maladie de Crohn débute au niveau de l'iléon terminal, elle

peut affecter l'ensemble des segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, et peut toucher l'ensemble des couches constituant la paroi de celui-ci. La colite ulcéreuse est quant à elle restreinte à la muqueuse du colon et du rectum.

2.4.4. Mode de vie

En comparant les incidences du cancer colorectal dans le monde, il en ressort que les principaux facteurs de risque liés au mode de vie seraient la sédentarité, un régime alimentaire trop riche en calories, en viande rouge et en charcuterie. A l'inverse, une activité physique régulière, ainsi qu'une consommation quotidienne de produits végétaux, diminueraient le risque de développer un cancer. D'autre part, une alimentation favorisant les fruits et légumes, mais également les poissons et les volailles aideraient à diminuer le risque de récurrences, et de mortalité de ce cancer. [22],[23]

Les fumeurs auraient plus de probabilités de mourir d'un cancer colorectal que les non fumeurs. [24]

2.5. Rôle de l'inflammation dans l'initiation ou la promotion du cancer du colon

Le rôle de l'inflammation dans la progression des tumeurs est étudié depuis de nombreuses années et n'est plus à prouver. En effet, la plupart des cancers débutent au niveau de sites d'infection, d'irritation ou d'inflammation chronique. Le microenvironnement tumoral est principalement mis en place par les cellules inflammatoires, indispensables au développement du processus tumoral, à la prolifération, la survie et la migration des tumeurs. De plus, les cellules tumorales utilisent certaines des molécules de signal du système immunitaire inné, comme les sélectines, les chimiokines et leurs récepteurs pour l'invasion et la migration des métastases. [25]

Les prostanoïdes jouent un rôle important dans l'inflammation. Ils incluent les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes. Ceux-ci sont formés par l'intermédiaire des cyclooxygénases, dont il existe plusieurs isoenzymes : COX-1, COX-2 et COX-3. COX-1 est une enzyme constitutive, présente dans la plupart des cellules de mammifères. COX-2 est à l'inverse non détectable dans la plupart des tissus normaux. Elle est une enzyme inductible et peut se trouver en quantité abondante dans les macrophages et autres cellules au niveau de sites d'inflammation. Elle aurait un rôle central dans la cancérogenèse.

En effet, de nombreuses données épidémiologiques, humaines et animale ont pu mettre en évidence que les inhibiteurs de la COX-2 tel NSAIDs ont un rôle chemopréventif dans le développement de cancers, notamment le cancer du colon. Une étude menée sur des croisements de murins exprimant ou non COX-2 a permis de mettre en évidence la contribution de COX-2 à la formation et progression de tumeurs.

En effet, La descendance de souris mutées au niveau de COX-2 croisées avec des souris mutées pour le gène *apc*, gène contrôlant la multiplication cellulaire, permet d'obtenir une diminution de 86% du nombre de polypes par rapport à la descendance du groupe témoin. Cependant le mécanisme *in vivo* par lequel COX-2 influence la croissance tumorale n'a pas encore été déterminé. [26]

2.6. Diagnostique du cancer colorectal

2.6.1. Dépistage organisé

Le cancer colorectal peut rester longtemps asymptomatique. Ses symptômes sont tardifs et traduisent souvent une maladie déjà évoluée. On retrouve principalement des douleurs abdominales, des troubles du transit, la présence de sang dans les selles, associée ou non à une anémie, un amaigrissement inexpliqué.

En France, un programme de dépistage organisé a été initié par les pouvoirs publics à partir de 2002 et concerne désormais l'ensemble des départements français. Il s'adresse aux personnes âgées entre 50 et 74 ans.

Le dépistage s'effectue notamment à l'aide du test Hemoccult II® qui consiste à rechercher un saignement microscopique dans les selles, car la plupart du temps les polypes volumineux et les cancers de l'intestin saignent de façon très discrète. Si le test est négatif, il sera à renouveler tous les deux ans. S'il est positif il conviendra d'effectuer un examen diagnostique approfondi. [27]

2.6.2. Méthodes diagnostiques

Plusieurs méthodes diagnostiques sont possibles selon les cas. Le toucher rectal permet de diagnostiquer un cancer du rectum s'il est situé à moins de 8 cm de l'anus. Il permet en particulier d'évaluer la taille d'une tumeur rectale, sa fixité, sa distance par rapport au sphincter.

La coloscopie, réalisée sous brève anesthésie générale, la coloscopie permet de mettre en évidence une lésion et d'en évaluer la dangerosité, de rechercher d'éventuelles lésions associées et d'en pratiquer l'ablation totale ou d'en réaliser un prélèvement (biopsie) pour l'analyser au microscope. Cet examen est réalisé en particulier lors d'un dépistage individuel chez les personnes d'environ 50 ans présentant des facteurs de risque ou des symptômes évocateurs. Il s'avère nécessaire chez les sujets dont le test de recherche de sang dans les selles est positif.

Si un cancer est diagnostiqué, son étendue doit être évaluée. L'IRM (Imagerie par résonance magnétique) est l'examen de référence. Elle détermine au mieux le traitement qui sera utilisé. Elle peut être complétée par une écho-endoscopie, en particulier pour les petites tumeurs, ou un scanner. La radiographie thoracique ou le scanner thoracique

recherche d'éventuelles métastases pulmonaires. L'échographie ou le scanner abdominal ont pour but de dépister d'éventuelles métastases du foie. [27]

2.7. Classification des tumeurs colorectales

Cette classification concerne les adénocarcinomes, représentant le type histologique très majoritaire des cancers colorectaux. Elle repose sur la classification TNM, système international proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952. Elle consiste à classer les cancers selon leur extension anatomique. Elle a été révisée plusieurs fois, la dernière datant de 2010 et correspondant à la septième version. [28] En pratique, on utilise également la classification de Dukes, en stades de A à C, adaptée pour le cancer du côlon par Kirklin. Ils ne sont cependant plus recommandés officiellement.

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse :

- La lettre T, cotée de 0 à 4, symbolise la tumeur initiale : T0 si la lésion primitive n'est pas retrouvée, la cotation augmentant avec le diamètre de la lésion et la fixation aux organes voisins.
- La lettre N, de N0 à N3, dépend du territoire ganglionnaire, plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins.
- La lettre M est cotée M0 en l'absence de métastases connues ou M1 en leur présence, quel que soit leur siège, unique ou multiple.

Cette classification permet de donner un stade au cancer colorectal, allant du stade 0 au stade IV. [29] Le grade du cancer, pouvant être noté de 1 à 3, sera déterminé après biopsie et examen histologique approfondi. L'état général du patient, ainsi que le stade et le grade du cancer permettront le choix d'un traitement adapté.

2.8. Traitement

La chirurgie demeure le traitement principal tandis que la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être recommandées en fonction de l'état général du patient et d'autres facteurs médicaux.

Selon les cas, la chirurgie peut s'avérer être un traitement curatif si la tumeur est localisée. Dans le cas contraire elle ne représentera qu'un traitement palliatif, visant à réduire la morbidité. Dans les cas les plus compliqués, la chirurgie consistera à contourner la tumeur (contournement iléo-transverse) ou à créer une déviation fécale proximale.

La chimiothérapie est utilisée pour réduire la probabilité de développement de métastases, réduire la taille des tumeurs, ou ralentir la croissance tumorale. Elle est souvent appliquée après la chirurgie (traitement adjuvant), avant la chirurgie (néo

adjuvant), ou comme traitement primaire (soins palliatifs). Dans le cancer du côlon, la chimiothérapie en tant que traitement adjuvant est habituellement effectuée uniquement dans le cas où le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques (stade III).

La radiothérapie n'est pas utilisée en routine pour le cancer du colon, car les cellules normales de la muqueuse intestinale se multiplient également de façon rapide et peuvent donc être autant affectées par le rayonnement que les cellules cancéreuses. De plus il est difficile de cibler des parties spécifiques du côlon. Le rayonnement est donc plus fréquemment utilisé dans le cancer du rectum, celui-ci ne bougeant pas autant que le côlon est donc plus facile à cibler.

2.9. Nutrition et cancer : actualités

2.9.1. Aliments riches en fibres

Les aliments à haute teneur en fibres, tels le son de blé, le son d'avoine, et de nombreux fruits sont recommandés depuis plusieurs années dans nos régimes alimentaires notamment pour leur action sur le transit digestif.

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'existence ou non d'un rôle protecteur de ces aliments vis-à-vis du cancer, et environ une centaine d'études ont montré un effet bénéfique de leur consommation. Une étude d'observation réalisée par l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) entre 1992 et 1998 sur 519 978 individus âgés de 25 à 70 ans a permis de conclure que chez les populations ayant un régime alimentaire de base contenant une faible quantité de fibres, le doublement de cette quantité permettrait de réduire le risque de 40% de développer un cancer colorectal. [23], [30]

Un effet protecteur est donc probablement présent, mais son origine n'est pas actuellement déterminée. De plus, la plupart du temps, les populations ayant un régime à haute teneur en fibres ont également d'autres bonnes pratiques alimentaires qui pourraient alors fausser les données.

2.9.2. Viande rouge et grasse

Un peu moins d'une centaine d'études de cas témoins et de cohorte se sont intéressées à la relation entre une consommation élevée de viande rouge et le risque de développement de cancer.

Une revue systématique portant sur des études de cohorte prospectives sur la relation entre la consommation de viande et les risques de développer un cancer du colon montre effectivement une corrélation positive entre ces deux faits. Elle n'exclue cependant pas la possibilité d'action d'autres facteurs, étant donné que seules quelques une des études de cohortes se sont intéressées à l'effet indépendant de la consommation de viande. [23], [31]

2.9.3. Alcool

L'alcool aurait une influence convaincante sur le développement du cancer colorectal. Une étude de cohorte réalisée sur 265 118 japonais âgés de 40 ans ou plus, suivis pendant 17 ans, a permis de mettre en évidence une relation étroite entre la consommation d'alcool et le développement de cancer du colon. [23], [32]

Cet effet pourrait provenir de l'acétaldéhyde, un des métabolites de l'alcool, qui exercerait des effets toxiques au niveau de la muqueuse colique. Mais l'alcool peut également mener à des carences en nutriments tels les folates, qui semblent eux avoir un rôle protecteur face au développement du cancer du colon. [23], [33]

2.9.4. Calcium

Les produits laitiers permettraient de diminuer le risque de cancer de colon. En effet, de nombreuses études menées sur des animaux ont permis de mettre en évidence un rôle protecteur du calcium sur le développement de cancer du colon. Une analyse regroupant dix études de cohorte effectuées dans 5 pays à l'aide d'un questionnaire validé, évaluant l'apport alimentaire habituel. Elle comprend ainsi 534 536 individus, chez lesquels 4992 cas de cancer du colon ont été diagnostiqués, sur une période allant de 6 à 16 ans de suivi. Les résultats ont permis de conclure que l'ingestion de lait est associée à une réduction du risque de cancer colorectal. [23], [34]

Acides gras Omega 3

1. Définition

Un acide gras est une molécule organique composée d'une chaîne carbonée ayant une fonction acide carboxylique. Si l'ensemble des liaisons entre les atomes de carbone sont simples, l'acide gras est dit saturé, s'il existe des liaisons doubles, alors il est dit insaturé.

Un acide gras Omega 3 est un acide gras polyinsaturé dont la première double liaison à partir de l'extrémité méthyle (ou Omega) est située sur le troisième atome de carbone. On différencie de même les Omega 6 et les Omega 9.

Principaux acides gras Omega 3 :

- Acide α -linoléique (18:3 ω 3; ALA)
- Acide éicosapentaénoïque, ou acide timnodonique (20:5 ω 3; EPA)
- Acide docosahexaénoïque, ou acide cervonique (22 :6 ω 3 ; DHA)
- Acide docosapentaénoïque (22 :5 ω 3 ; DPA)

Le premier nombre entier entre parenthèses représente le nombre d'atome de carbone de leur chaîne carbonée, et le second correspond au nombre de doubles liaisons. Enfin, le nombre suivant ω indique la position de la première insaturation à partir de l'extrémité méthyle. Chacune de ces doubles liaisons est en configuration « cis » dans l'espace, c'est-à-dire que leurs deux atomes d'hydrogène se trouvent du même côté du plan formé par la double liaison carbone-carbone.

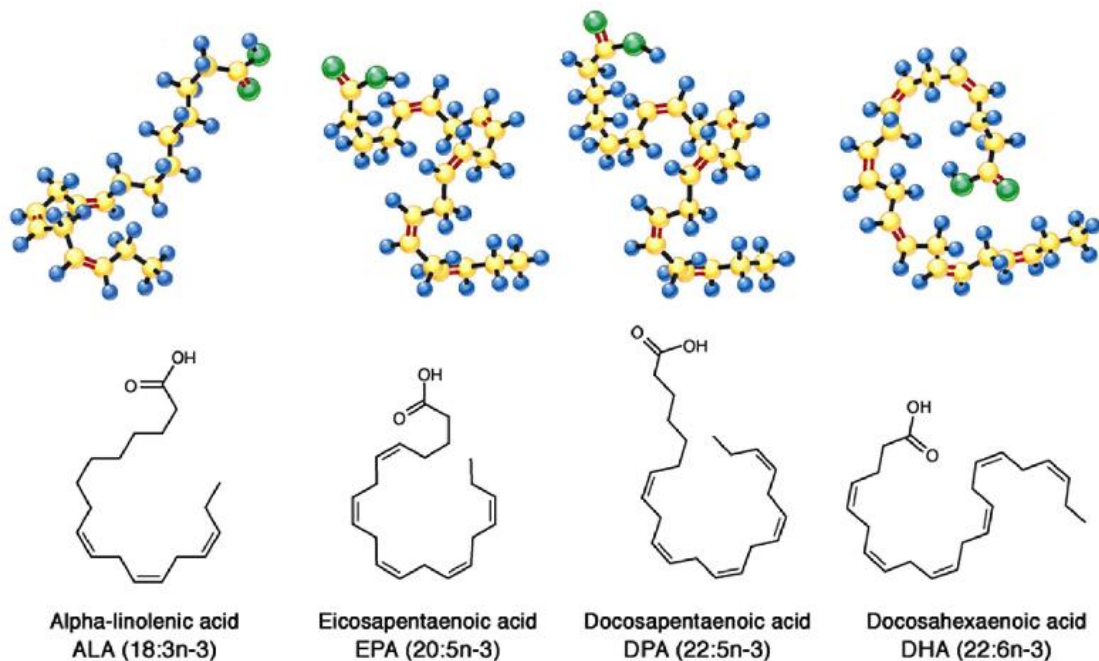


Figure 3 : Structure des acides gras n-3 ALA, EPA, DPA et DHA
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711031317>)

2. Sources alimentaires

2.1. Produits de la mer

2.1.1. Végétaux

Certaines algues sont riches en DHA. On cite notamment *Iridaea*, *Porphyra* et *Gymnogongrus* au Chili, *Hypnea musciformis*, spiruline *Arthrospira* et *Meristotheca senegalensis*. Celles-ci sont d'ailleurs utilisées comme additif pour l'alimentation de nourrissons.

Du fait de leur nourriture riche en algues marines, les poissons gras d'eaux froides sont riches en EPA et DHA. On citera principalement le saumon sauvage, le flétan, le hareng, le maquereau, les anchois et les sardines. Ces poissons contiennent environ 7 fois plus d'Omega-3 que d'Omega-6. Le thon est également riche en Omega-3 mais peut également contenir des métaux lourds polluants.

2.1.2. Poissons gras

Les poissons gras vivent principalement en eaux froides. Ils sont à la fois riches en EPA et DHA. Les principales espèces correspondant à cette description sont le saumon, le thon et le flétan, mais aussi le hareng, le maquereau, les anchois et les sardines.

Les poissons ne synthétisent pas eux-mêmes leurs acides gras Omega 3. Leur richesse en ces composés est due à leur nourriture, principalement constituée d'algues (plus particulièrement de micro-algues), ou de plancton. Ainsi les poissons sauvages seront généralement plus riches en Omega 3, les poissons d'élevage étant généralement nourris avec des granulés composés de farines animales. Certains poissons piscivores ingèrent directement leurs congénères et se fournissent ainsi également en Omega 3.

Cependant le bienfait de ces poissons en tant qu'aliment doit être relativisé du fait de leur possible teneur en métaux lourds. La concentration en métaux lourds, par un effet de biomagnification, sera d'autant plus élevée dans un poisson, qu'il sera placé haut dans la chaîne alimentaire.

2.2. Végétaux terrestres

L'huile de graines de chanvre contient 17 à 19% d'acides gras Omega 3 à chaîne courte et à chaîne moyenne, ces derniers étant mieux assimilés par le corps humain.

Les graines de chia possède la teneur en Omega 3 la plus élevée. Son huile a un rapport omega6/omega3 de 3,25/1, le rapport idéal ayant été défini à 5/1 par l'ANSES.

Le lin contient près de 58% d'ALA. Ses graines en revanche doivent être moulues pour que l'organisme puisse les assimiler. Ses graines sont utilisées notamment dans

l'alimentation animale pour enrichir en Omega 3 le lait, les œufs ou la viande. Par contre l'huile de lin est fragile car ne contient pas d'agents antioxydants.

Le colza a longtemps été retiré de l'alimentation humaine suite à une étude portée sur des rats alimentés à l'huile de colza. Ceux-ci auraient présenté des lésions cardiaques apparemment liées à la teneur de l'huile en acide érucique [35]. Des souches dépourvues d'acide érucique ont été sélectionnées par la suite. L'huile de colza est très intéressante nutritionnellement notamment par sa faible teneur en acides gras saturés (7%) et son rapport omega6/omega3 est faible : 1,9. Elle serait la meilleure huile à consommer au quotidien [36], avec l'huile de noix et l'huile d'olive.

Les noix renferment beaucoup d'Omega 3 (10,3%), mais ont également une teneur élevée en Omega 6 (70%). Il convient donc d'en limiter l'apport.

Enfin l'huile de germe de blé, l'huile de soja, l'huile de chanvre, de cameline, de phoque et de périlla sont également riches en Omega 3.

On trouve également de l'ALA dans les légumes verts comme la mâche, le chou et la laitue, en quantité moindre comparé aux céréales précédemment cités, mais non négligeable une fois rapporté aux calories.

3. Synthèse et besoins de l'organisme

3.1. Métabolisme des AGPI

Contrairement aux acides gras saturés et mono-insaturés, les acides gras polyinsaturés ne sont pas aussi bien synthétisés par les animaux que par les végétaux. En effet, l'organisme animal ne possède pas les enzymes nécessaires à la formation des doubles liaisons en C3, ou en C6, caractéristiques de ces acides gras polyinsaturés.

Les précurseurs indispensables sont l'acide α -linoléique pour les Omega 3, et l'acide linoléique pour les Omega 6. [38] Ils sont dits essentiels.

Une fois ingérés, ces deux acides gras vont être désaturés et allongés selon une chaîne de réaction schématisée dans la figure 7.

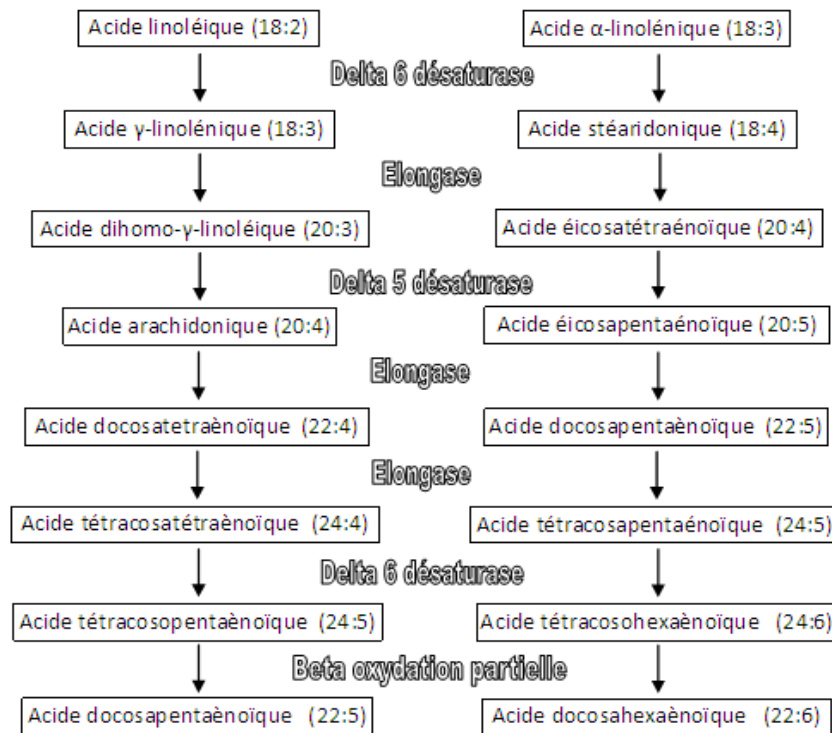


Figure 4 : Schéma représentant la conversion des acides gras essentiels en AGPI

Cette figure représente la conversion des acides gras essentiels en acides gras polyinsaturés à grande chaîne (AGPI) [40]. Le métabolisme de ces deux acides gras suit deux voies parallèles impliquant au moins trois systèmes enzymatiques en commun : la delta 6 saturase, l'élongase et la delta 5 saturase. Ainsi l'ingestion en excès d'un acide gras d'une série réduira les possibilités de métaboliser ceux de l'autre.

Ces systèmes enzymatiques sont présents chez tous les animaux supérieurs, mais leur activité peut varier sensiblement d'un tissu à l'autre : la synthèse en nombre très important de stéroïdes au niveau du foie et des glandes surrénales implique une activité intense de ces enzymes, contrairement au niveau du cerveau, des reins, et encore moins au niveau des poumons et du tissu adipeux. De même, les taux de conversion de ces acides gras sont très différents d'une espèce à l'autre. Chez l'homme par exemple le taux de conversion de l'ALA en DHA est inférieur à 1%, ce qui nécessite des apports alimentaires en DHA préformé. [40]

De plus, il existe une compétition de substrat modulée par l'affinité de ces enzymes, plus élevée pour l'acide α-linolénique que l'acide linoléique.

3.2. Synthèse d'écicosanoïdes

Les éicosanoïdes sont le produit de la peroxydation enzymatique en C20 des acides gras polyinsaturés. Ils sont considérés comme des hormones locales et agissent à faible concentration. Ils regroupent trois familles de composés :

- Les leucotriènes (LT)
- Les prostanoides, regroupant les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TX) et les prostacyclines (PGI)

Deux familles d'enzymes sont impliquées : Les cyclooxygénases (COX), dont l'action mène à la synthèse des prostanoides, et les lipoxygénases (LOX), menant à la synthèse de divers composés dont les leucotriènes.

Les éicosanoïdes sont synthétisés selon les besoins, à partir des acides gras composant la membrane cellulaire et la membrane nucléaire. Ils ne sont donc pas stockés dans les cellules. Leur synthèse est déclenchée suite à un mécanisme traumatique, à l'action de cytokines, de facteurs de croissance ou encore d'autres stimuli.

Ils sont formés à partir de l'acide arachidonique en ce qui concerne la voie des Omega 6, et à partir de l'EPA dans la voie des Omega 3.

Contrairement à l'acide arachidonique qui se trouve au niveau de la membrane plasmique ou de la membrane nucléaire, l'EPA se trouve libre dans le cytoplasme de la cellule. Les voies de transformation menant à la synthèse d'écicosanoïdes sont très comparables à celles de l'acide arachidonique (Voir annexe). Les produits obtenus sont cependant différents :

	ACIDE ARACHIDONIQUE		ACIDE EICOSAPENTAENOIQUE	
Action des cyclooxygénases	PGG2 → PGH2 →	▪ PGD2, PGE2, PGI2,	PGG3 → PGH3 →	▪ PGD3, PGE3, PGI3
		▪ TxA2		▪ TxA3
		▪ PGF2α		▪ PGF3α
Action des Lipoxygénases	5-HPETE →	▪ 5-HETE	5-HPEPE →	▪ 5-HEPE
		▪ LTA4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4		▪ LTA5, LTB5, LTC5, LTD5, LTE5

Tableau 1 : Comparaison des éicosanoïdes synthétisés à partir de l'acide arachidonique et de l'EPA selon l'enzyme réalisant la transformation

PG**=prostaglandine **, Tx**= thromboxane **, HPETE= acide hydroperoxyécicosatétraénoïque, HPEPE= acide hydroperoxyécicosapentaénoïque, HETE= acide hydroxyécicosatétraénoïque, LT**= leucotriène

Le métabolisme de l'acide arachidonique mène à la formation de leucotriènes pro-inflammatoires (LTB4 et LTC4), et de prostaglandines pro-inflammatoires (PGE2 et PGD2). Celles-ci provoquent l'expression d'enzymes inflammatoires (notamment COX-2), de chémokines et de cytokines (IL6 et IL8), qui vont permettre l'initiation et l'accélération de l'inflammation. L'action de LTB4 mène également à l'augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles recrutés. [37]

Certains métabolites de l'acide arachidonique ont une action anti-inflammatoire et pro-résolutoire. Les plus importants sont les lipoxines LXA4 et LXB4, formées à partir de LTA4, et la prostaglandine PGJ2, formée à partir de PGD2 et PGE2. [37]

Lorsque l'acide arachidonique est métabolisé dans les voies d'oxygénation vues précédemment, et que des médiateurs pro-inflammatoires et pro-résolutoires sont synthétisés, le métabolisme de l'EPA dans ces mêmes voies va généralement mener à la formation de médiateurs anti-inflammatoires, pro-résolutoires et cytoprotecteurs. [37]

Ainsi la différence d'influence des Omega 6 et Omega 3 dans l'alimentation va s'expliquer au niveau des différentes molécules inflammatoires formées, l'inflammation ayant un rôle central dans le développement du cancer du côlon.

4. Acides gras Omega 3 et cancer du colon

4.1. Études épidémiologiques

De nombreuses études épidémiologiques basées sur les habitudes alimentaires ont permis de mettre en évidence l'importance des facteurs nutritionnels dans le développement du cancer colorectal.

Une étude prospective européenne publiée en 2005 a été menée sur 478 040 européens (hommes et femmes confondus) provenant de 10 pays européens, et non atteints de cancer du colon lors du lancement de l'étude. Toutes les informations concernant leur régime alimentaire ont été collectées ainsi que leur mode de vie. Ils ont été suivis en moyenne 4,8 ans et 1329 cas de cancer colorectal déclarés ont été avérés. La relation entre l'ingestion de viande rouge, de poulet et de poisson et le risque de cancer colorectal a été étudiée. Parmi les résultats, on constate notamment une relation inversement proportionnelle entre le risque de cancer colorectal et l'ingestion de poisson [38].

Une étude publiée en mars 2012 décrit la réalisation d'une coloscopie cas-témoin dont 3166 patients étaient sains, 1597 présentaient des polypes adénomateux et 544 présentaient des polypes hyperplasiques. Leur apport alimentaire en AGPI a été calculé à partir de questionnaires sur la fréquence alimentaire, puis un test d'association basé sur la régression logistique a été effectué. Le métabolite urinaire de la prostaglandine E2, marqueur de production de prostaglandine E2, dérivé de l'acide arachidonique a été mesuré chez 896 participants. La consommation d'acides gras Omega 3 d'origine marine

a été associée chez les femmes à une diminution du risque de développement d'adénomes colorectaux, et une diminution de la présence de prostaglandines E2 urinaires. Chez les hommes en revanche, la consommation de ces acides gras a été associée à une augmentation du risque de développement de polypes hyperplasiques. [39]

D'une façon plus générale, le rapport du WCRF 2007 réalisé par une centaine d'experts et rassemblant des milliers d'études, conclu sur la nette présence d'une relation entre l'ingestion de graisse d'origine animale et/ou saturée et un risque élevé de cancer colorectal. [23]

4.2. Modèles d'études précliniques

De nombreuses études expérimentales menées sur des modèles animaux ont été réalisées dans le but d'étudier le cancer colorectal, aussi bien au niveau de la compréhension de cette carcinogénèse et de ses différentes étapes, qu'au niveau des facteurs l'influençant. Nombre d'entre elles se sont particulièrement intéressées à l'influence de l'alimentation et notamment à l'existence d'agents de chimioprévention. Ces expériences impliquent l'induction de tumeurs coliques à des rats/souris par l'administration de carcinogènes tels l'AOM et le DMH, qui induisent la formation de lésions épithéliales similaires à celles observées dans les processus néoplasiques coliques chez l'humain.

Les rats Fischer F344 semblent être un modèle très proche de ce qui se passe chez l'homme en ce qui concerne les propriétés histochimiques ainsi que le comportement biologique du carcinome colique chimiquement induit par l'AOM [41]. De même, les ACF, considérés comme une lésion préneoplasique du cancer du colon, se développent aussi bien chez les rongeurs de laboratoire, qu'au niveau de la muqueuse colique des patients atteints de cancer du colon [42]. [43]

Les progrès récents dans le domaine de la carcinogénèse moléculaire ont permis d'identifier de nombreuses molécules cibles pour la chémoprévention ainsi que la modulation nutritionnelle du cancer de colon.

4.3. Études précliniques

Le développement de stratégies de prévention du cancer colorectal basées sur la modification du régime alimentaire a été nettement facilité par l'utilisation de modèles animaux de laboratoire.

De nombreuses études précliniques ont pu fournir quantité de preuves de l'influence de la quantité ainsi que du type de graisse dans l'alimentation sur le développement de tumeurs au niveau du colon [44], [45],... Une alimentation riche en sources d'acides gras Omega 6 tels le suif de bœuf, le lard, l'huile de maïs mènent à la formation de tumeurs colorectales, et ceci d'autant plus que leur teneur dans

l'alimentation est élevée [46]. De même, une alimentation enrichie en acides gras Omega 3 permet d'inhiber la carcinogénèse chimio-induite, par rapport à un régime enrichi en acides gras Omega 6 [47]. Ces différents types de graisses ingérées lors de la phase d'initiation du cancer semblent être un des facteurs déterminant dans la promotion de tumeurs du colon.

Des études se sont intéressées plus précisément à l'effet de ces différents types de graisses lors des étapes successives de la carcinogénèse colique. Pour l'évaluation des effets, les ACF sont un bon critère de jugement car ce sont des lésions préneoplasiques observées de manière très fréquente au niveau de la muqueuse colique de personnes atteintes de cancer du colon, ainsi que de celle de rats traités par des carcinogènes coliques. Une étude de Takahashi et al. consistant à faire des injection intragastriques de 1mL de façon hebdomadaire à des rats mâles F344, a permis d'observer après 36 semaines d'expérimentation, une suppression significative de la multiplicité des tumeurs coliques chimio-induites [48]. Une autre étude a comparé la carcinogénèse colique sur deux groupes de rats mâles Donryu, l'un nourri avec notamment 4,7% d'EPA+ 0,3% de LA, et l'autre avec 5% de LA. L'incidence ainsi que la multiplicité des tumeurs coliques étaient alors plus basses chez les rats nourris à l'EPA que l'autre groupe. De plus, l'observation histologique des tumeurs a montré que les rats nourris à l'EPA avaient moins d'adénocarcinomes différenciés, et plus d'adénocarcinomes mucineux que l'autre groupe. Le taux de PGE2 au niveau des tumeurs coliques était également plus élevé chez le groupe nourri à LA. L'EPA aurait donc un effet inhibiteur sur le développement des tumeurs coliques, par l'intermédiaire de la modulation de la synthèse de PGE2 au niveau des tumeurs coliques [49].

4.4. Études cliniques

Une étude clinique publiée en 2009 a été réalisée sur des patients souffrant de polypose recto-colique familiale ayant subi une colectomie. Ceux-ci ont été répartis aléatoirement en deux groupes dont l'un traité avec 2g d'EPA une fois par jour, l'autre groupe recevant une gélule équivalente contenant un placebo. Après 6 mois de traitement, le groupe traité présentait une réduction du nombre de polypes de 22,4% et une diminution du diamètre moyen de ceux-ci de 29,8%, mettant ainsi en évidence l'efficacité chimio-préventive de l'EPA dans la polypose recto-colique familiale, facteur de risque important du cancer colorectal. [50]

Un article publié en septembre dernier décrit un projet d'étude clinique s'intéressant aux patients présentant à la fois des polypes colorectaux et des foci de cryptes aberrantes, ou *aberrant crypt foci* (ACF). Un groupe sera traité par de l'EPA à raison de 900mg trois fois par jour, et le groupe témoin recevra un traitement placebo équivalent. Après un mois de traitement, une colonoscopie puis colectomie seront réalisées afin d'évaluer la formation d'ACF, l'activité de prolifération et apoptotique cellulaire, au niveau de la muqueuse colique saine et des polypes colorectaux. [51]

4.5. Mode d'action potentiel

4.5.1. Diminution du taux d'acides biliaires secondaires

Plusieurs études mettent en évidence le fait que des régimes à haute teneur en acides gras saturés et Omega 6 augmentent la concentration colique en acides biliaires secondaires, dont l'acide déoxycholique et l'acide lithocholique, alors que les régimes à haute teneur en huile de poisson ou acides gras Omega 3 n'exercent pas un tel effet [52]. Il en est de même pour les études épidémiologiques, qui démontrent que les populations ayant un régime alimentaire typiquement occidental excrètent des niveaux élevés d'acides biliaires secondaires [53]. Les acides biliaires secondaires ont plusieurs effets au niveau du colon, puisqu'ils stimulent la protéine kinase C (PKC), induisent la prolifération cellulaire et activent l'ornithine décarboxylase, agissant comme promoteurs dans la carcinogénèse colique [54]. L'ensemble de ces observations est donc en faveur de l'existence d'un rôle des acides biliaires secondaires dans l'induction d'une réponse cellulaire en relation avec la phase de promotion des tumeurs coliques.

Des études montrent que l'oxyde nitrique synthase (NOS), dont la régulation a lieu au niveau de sa transcription, est surexprimée dans les adénomes coliques chez les humains ainsi qu'au niveau des tumeurs coliques chimio-induites chez les animaux de laboratoire. Or la surproduction d'oxyde nitrique (NO) par cette enzyme serait à l'origine de lésions de désamination de l'ADN. De plus le NO et le peroxy-nitrate produits dans les tissus par la famille des NOS, activent la COX-2. Le NO aurait donc un rôle clé dans l'initiation, la promotion et la progression tumorale colique. Des études menées par Reddy et al. montrent que l'acide déoxycholique, acide biliaire secondaire, induirait l'activité de la NOS au niveau des cellules intestinales. [55]

4.5.2. Induction de l'apoptose

Hong et al. se sont intéressés à l'action des acides gras Omega 3 sur l'ADN et ont pu constater que ceux-ci augmentent l'index d'apoptose au niveau du tiers supérieur des cryptes, où le niveau d'adduits d'ADN est augmenté [56]. Il est donc tout à fait raisonnable de conclure que l'un des mécanismes par lequel les acides gras Omega 3 protègent contre la carcinogénèse colique est de réduire le nombre d'adduits d'ADN en augmentant la suppression des cellules coliques concernées par apoptose.

Il a également été démontré que l'inhibition de la carcinogénèse colique par le DHA se fait par l'intermédiaire de l'activation du récepteur X des rétinoïdes (RXR), que l'on retrouve dans un grand nombre de récepteurs nucléaires [57]. Or les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires sont tous des facteurs de transcription agissant sur la régulation de la différenciation et la prolifération cellulaire [58].

4.5.3. Modification de la composition membranaire

La composition des cellules en acides gras est sensible au régime alimentaire. Reddy et al. ont mené des études indiquant que l'augmentation de la teneur en huile de poisson du régime alimentaire de rats, augmentant la fraction de DHA et EPA dans la membrane phospholipidique, suggère le fait que ces acides gras Omega 3 peuvent moduler l'activité des enzymes membranaires en remplaçant partiellement l'acide arachidonique et l'acide linoléique. Or l'acide arachidonique ainsi que ses métabolites, y compris les prostaglandines, jouent un rôle important dans la voie de signalisation intracellulaire associée à la prolifération cellulaire et à l'expression des gènes. Les prostaglandines augmentent la prolifération cellulaire, favorisent l'angiogenèse et inhibent la surveillance immunitaire, autant de mécanismes impliqués dans la croissance tumorale. [55]

4.5.4. Modulation du taux de COX-2

Une étude réalisée par Tsuji et al. a permis de montrer que la surexpression de COX-2 peut mener à la suppression de l'apoptose des cellules épithéliales intestinales. Or des taux élevés de COX-2 ont été constatés dans les tumeurs du colon chez les humains ainsi que chez les animaux de laboratoire, alors que chez les individus non atteints de cancer du colon, le niveau d'expression de COX-2 est indétectable. Des études menées sur des souris descendant de souris mutées au niveau du gène APC, mutation favorisant l'apparition de tumeurs, croisées avec des souris mutées au niveau de COX-2, ont permis d'observer une diminution du nombre de tumeurs développées. De même, les rongeurs traités avec un inhibiteur sélectif de COX-2 (celecoxib) ont présenté une diminution du nombre de tumeurs par rapport au groupe témoin. Or un régime riche en acides gras Omega 3 diminue la formation d'éicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique, et diminuent le taux de COX-2. Et la surexpression de COX-2 inhibe l'apoptose des cellules tumorales. Ainsi, dans les tumeurs du colon, la diminution du taux de prostaglandines pourrait suffire à ralentir la croissance tumorale en inhibant la prolifération cellulaire et en induisant l'apoptose. Il reste encore à déterminer les voies de signalisation se trouvant en aval de l'enzyme COX-2... [55]

Chapitre 2 : Méta-analyse

Élaboration du protocole expérimental

1. Formulation de la problématique

L'objectif de ce travail est d'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 en acides gras Omega 3.

Cette méta-analyse n'a, à notre connaissance, pas encore été réalisée.

2. Variables

Différents facteurs sont susceptibles d'influencer l'effet mesuré dans chaque étude. Ceux-ci comprennent les animaux utilisés, les traitements carcinogènes effectués, ainsi que les acides-gras Omega 3 distribués. Nous avons essayé d'appréhender l'ensemble des facteurs de variation dans le but de définir un protocole évitant au maximum les sources de biais.

2.1. Les animaux utilisés

Le premier facteur de variation est l'espèce : rat ou souris.

Il existe également différentes lignées de rats et de souris, retrouvées fréquemment en recherche expérimentale, certaines étant plus sensibles que d'autres aux tumeurs chimio-induites.

Les deux sexes sont utilisés, parfois seulement l'un ou l'autre, parfois les deux sans distinction.

L'âge au début et à la fin des expériences ainsi que le poids des animaux sont des facteurs variant également fréquemment.

2.2. Conditions d'élevage

Le type de sol utilisé, l'humidité relative, le ratio jour/nuit, le nombre d'animaux par cage, la température environnante, la fréquence de renouvellement des rations de nourriture sont autant de facteurs environnementaux pouvant varier d'une expérience à l'autre.

La teneur totale en matières grasses, en protéines et/ou en fibres de la ration varient également et peuvent être à l'origine d'une incidence tumorale ainsi que d'un nombre d'ACF plus importants. De même, la proportion d'acides gras Omega 3 par

rapport à la matière grasse contrôlée utilisée est souvent très différente d'une expérience à l'autre.

De même la durée totale de l'expérience aura une influence sur le développement des tumeurs et ACF : le nombre et la taille des ACF et des tumeurs augmentent avec le temps.

2.3. Carcinogènes

Plusieurs types de carcinogènes sont utilisés dans le but de déclencher des tumeurs colorectales chez les rongeurs de laboratoire. Dans les études portant sur la chimioprévention du cancer colorectal, le 1,2-diméthylhydrazine (DMH), ainsi que son métabolite, l'azoxyméthane (AOM) sont les plus couramment utilisés. Cependant certains laboratoires utilisent également le N-méthyl-N-nitrosurea, agent alkylant, précurseur du diazométhane, ou encore des amines aromatiques hétérocycliques telles le 2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo(4,5-b)pyridine (PhIP)

Les schémas thérapeutiques utilisés (voie, dose, fréquence et/ou durée d'administration) sont très variables d'une expérience à l'autre.

2.4. Acides gras Omega 3

On les retrouve dans de très nombreuses denrées alimentaires allant de certains poissons gras à certaines algues, et de certaines céréales aux légumes verts. Chacun en contient une petite quantité de plusieurs d'entre eux. Certaines sources sont plus fréquemment utilisées comme l'huile de poisson, mais aucune n'est exactement identique d'un laboratoire à l'autre.

2.5. Critères de jugement

Le critère de jugement, ou *endpoint*, se définit comme la variable mesurée à la fin de l'expérience pour définir l'efficacité du produit testé. Les principaux utilisés sont le nombre de cryptes aberrantes totales et par foyer, ainsi que le nombre, la présence ou l'absence de tumeurs. Cependant, le résultat peut être affiné en comptant le nombre de cryptes par foyer, en localisant leur position dans l'intestin, en définissant le grade des tumeurs...

Il faut aussi noter que les méthodes de lecture ou d'étude de ces critères sont des sources de variabilité, comme la fixation des colons, leur coloration, ainsi que les manipulateurs.

3. Protocole

La réalisation du protocole a été faite de façon antérieure à la méta-analyse. Il se définit en trois étapes décrites ci-après :

- Identification, obtention et sélection des articles faisant partie de notre problématique de recherche
- Extraction des données
- Analyse statistique

3.1. Recherche des articles en lien avec notre problématique

3.1.1. Recherches sur Pubmed

Pubmed étant une base de recherche gratuite, simple d'utilisation et très complète, nous avons tout d'abord effectué nos recherches à l'aide de ce site.

La recherche effectuée est la suivante :

(rat OR rats OR mouse OR mice OR animal) AND (aom OR dmh OR mnu OR mnng OR phip OR iq OR carcinog OR "aberrant crypt" OR tumor* OR cancer OR azoxymethan* OR adenoma OR polyp) AND ((fatty AND acid) OR pufa OR fat OR (fish AND oil) OR oil) AND ("n-3" OR "n3" OR omega-3 OR DHA OR EPA OR flaxseed OR linolenic OR eicosapentaenoic OR docosahexaenoic) AND (colon* OR colorect* OR intestin*).*

3.1.2. Système de la boule de neige

Après avoir trié les articles obtenus grâce à Pubmed, nous avons lu la bibliographie de chaque article, de façon à récupérer d'autres articles.

3.1.3. Google Scholar

Google Scholar nous a également permis de récupérer des articles qui citaient ceux déjà sélectionnés.

3.2. Sélection des articles utilisables

3.2.1. Sélection sur le titre et le résumé

La première sélection a eu lieu simplement à partir du titre des articles, en prenant en compte les mots clés en lien avec le cancer colorectal chimio-induit chez les rongeurs, et l'administration par voie orale d'acide gras Omega 3, quelle que soit sa

source. Les articles ainsi sélectionnés ont été approfondis par la lecture de leur résumé lorsque celui-ci était disponible. Nous avons pris la décision de n'inclure à cette étude que les articles disponibles en langue anglaise ou française.

Cette première phase a permis d'écartier les articles en « langues étrangères », les études épidémiologiques, les études in vitro, et enfin les études traitant d'autres cancers que celui du colon.

3.2.2. Sélection sur l'article en entier

La qualité de certains articles n'était pas toujours satisfaisante, et d'autres, simplement non conformes aux exigences de la méta-analyse.

Nous avons décidé que la qualité de l'article était suffisante pour l'inclure dans notre étude, lorsque les conditions suivantes étaient remplies :

- L'espèce, la lignée ainsi que le sexe des animaux sont précisés
- Deux groupes au minimum reçoivent le même traitement carcinogène, la ration de l'un contenant des acides gras Omega 3, l'autre pas.
- Le nombre d'animaux dans chaque groupe expérimental est indiqué, ou bien les données permettent de le calculer avec certitude.
- Le nombre de chaque groupe d'animaux est supérieur ou égal à 5.
- Le nom du carcinogène ainsi que la dose, la fréquence et la durée de son administration sont précisés. Nous avons intégré certaines études où tout n'était pas connu, mais uniquement dans la méta-analyse globale, et non pour les méta-analyses en sous-groupes en rapport avec le critère manquant.
- Le ou les acides gras utilisés sont précisés : nom du composé ou de l'aliment utilisé, dose, fréquence, et durée d'administration.
- Le protocole de dénombrement des cryptes aberrantes et des tumeurs concorde avec les protocoles de référence (coloration au bleu de méthylène pour les cryptes aberrantes, dénombrement des tumeurs macroscopiques puis analyse histochimique de celles-ci), et le dénombrement est effectué sur la totalité du colon. Certaines études ne l'ont effectué que sur le colon distal ou proximal, rendant la comparaison impossible avec les autres études.

La conformité du protocole aux exigences de la méta-analyse a été définie comme suit :

- Les acides gras Omega 3 sont distribués dans la ration, ad libitum quelque soit leur source, pourvue qu'elle soit citée, et quelque soit le mode conservation de ceux-ci.
- La ration alimentaire distribuée aux deux groupes est comparable au maximum (même taux de graisses, aliments identiques excepté la source d'acide gras). Certaines études ont distribué au groupe témoin une solution saline, alors que le groupe

expérimental recevait une solution d'acides gras Omega 3, rendant les régimes alimentaires incomparables.

- Les animaux utilisés sont des rats ou des souris, mâles ou femelles, ayant une flore digestive « naturelle », ainsi qu'un génotype non modifié. Aucun critère de restriction n'a été défini quant à l'âge ou au poids des animaux.
- En ce qui concerne les critères de jugement, nous avons décidé dans notre protocole initial d'utiliser l'incidence et la multiplicité des tumeurs, ainsi que les nombres moyens d'ACF, de cryptes aberrantes et de gros ACF (généralement contenant plus de 4 cryptes aberrantes). Lors de l'extraction des données, nous avons décidé de relever les autres données disponibles, afin de pouvoir y revenir si leur méta-analyse se révélait possible ultérieurement.
- Pour la composition des groupes, il doit exister un groupe d'animaux similaire à celui sur lequel les acide gras Omega 3 sont testés. Ils sont de la même espèce, du même sexe, de la même souche et de la même origine. Ils sont élevés dans les mêmes conditions, reçoivent le même traitement cancérigène et la même alimentation, hormis les aliments et nutriments comprenant des acides gras Omega 3. Les deux groupes sont sacrifiés en même temps. Les mêmes données sont recueillies pour chacun des groupes dans le but d'être comparées.

Nous devons noter qu'il est possible que dans certaines études les auteurs comparent plusieurs groupes « Omega 3 » à un seul groupe « contrôle », et vice versa. Or pour la méta-analyse, il faut toujours comparer un groupe « Omega 3 » à son équivalent « contrôle », ce qui reviendrait à recompter autant de fois les animaux du groupe « contrôle », ou « Omega 3 » selon les cas, dans la méta-analyse. Si le cas se présente, nous avons choisi de ne retenir que le groupe « Omega 3 » ou « contrôle » qui reçoit les matières grasses les plus courantes, ou aux doses les plus fréquemment utilisées. Éventuellement, si deux groupes « Omega 3 » ou deux groupes « contrôle » présentent un intérêt similaire pour la méta-analyse, ils peuvent être inclus dans la méta-analyse, et le groupe « contrôle » ou « Omega 3 » est exceptionnellement inclus deux fois.

- La répartition des animaux dans les groupes « contrôle » ou « Omega 3 » doit être randomisée. Ceci est indispensable afin d'éviter les biais de sélection. Cependant la randomisation des animaux est rarement précisée et 3 choix sont alors possibles :
 - Éliminer systématiquement les études où la randomisation n'était pas précisée dans le protocole
 - Garder ces études en supposant que la randomisation a été correctement effectuée
 - Essayer de deviner si cela avait bien été fait, ce choix risquant d'introduire un biais supplémentaire

Pour notre travail, nous avons considéré que la randomisation avait été correctement effectuée.

- Le double aveugle est également nécessaire si nous voulons éviter au maximum d'obtenir des résultats biaisés. Pour l'administration d'acide gras Omega 3 aux animaux de laboratoire, le problème du double aveugle n'est pas très important, étant donné que l'on peut supposer que les soigneurs d'animaux de laboratoire ne modifieraient pas les soins qu'ils donnaient aux animaux de laboratoire selon le groupe auquel ils appartenaient. A l'inverse, l'ignorance de l'appartenance à tel ou tel groupe est indispensable en ce qui concerne les personnes dénombrant les cryptes aberrantes ou les tumeurs des côlons des animaux sacrifiés. Nous n'avons pas précisé ce critère dans notre protocole, car cette information n'est pas toujours précisée, les 3 choix précédant s'offrant encore à nous.

3.3. Extraction des données

Lorsque les données sont disponibles sous forme de tableau dans l'article, l'extraction est simple. Lorsqu'elles sont uniquement disponibles sous forme de graphique, les données sont obtenues par la mesure graphique des résultats de chaque groupe d'animaux. Pour que celles-ci soient exploitables, nous avons besoin, pour chaque groupe « contrôle » et « Omega 3 » :

- Pour les données binaires :
 - Du nombre d'animaux de chaque groupe
 - Du nombre d'animaux positifs pour le critère considéré, au besoin ce nombre pouvant être calculé à partir d'un pourcentage
- Pour les données discontinues :
 - Du nombre d'animaux de chaque groupe
 - De la moyenne pour le groupe
 - De l'écart-type (SD) pour le groupe

Lorsque l'écart-type n'était pas disponible, mais que l'erreur standard (Standard Error (SE) ou Standard Error of Means (SEM)) était donnée, nous avons calculé celui-ci selon la formule $SD = SE \times \sqrt{n}$, n=nombre d'individus de l'échantillon.

Lorsqu'une étude utilisait une moyenne ainsi qu'un écart-type, nous avons admis que le critère étudié était réparti dans la population selon une loi normale.

3.4. Statistiques

3.4.1. Logiciels utilisés

Pour réaliser l'analyse des valeurs estimées des effets, nous avons utilisé le logiciel Revman 5 élaboré par le Cochrane Collaboration Center, disponible gratuitement sur le site de cette association (<http://www.cc-ims.net/RevMan>). Il fonctionne notamment sous Windows® et ne nécessite aucune connexion internet pour son utilisation. Il permet de réaliser des graphiques Forest plots ainsi que Funnel plots,

indispensables et suffisants. Le choix de ce logiciel a donc été réalisé pour des raisons pratiques, d'autant plus qu'il a déjà été décrit comme étant l'un des meilleurs logiciels gratuits de méta-analyse [59].

Nous avons également eu besoin par la suite d'un logiciel comprenant l'algorithme « Trim and fill » [60] afin de pouvoir évaluer l'importance du biais de publication. Nous avons pour cela utilisé le logiciel Comprehensive Meta-Analysis®. Il nous a permis d'extraire les graphiques « corrigés ».

3.4.2. Critères de jugement, types de données calculées et utilisées

Données binaires

L'incidence des tumeurs est définie par la présence ou l'absence de celles-ci. Elle est une donnée binaire.

Pour exprimer l'effet des acides gras Omega 3 sur la carcinogénèse colique chimio-induite, nous avons utilisé le risque relatif (RR), valeur facilement interprétable. En effet, il traduit la multiplication du risque lorsque le traitement a lieu. On le calcule à partir du risque de chaque groupe, le risque étant la probabilité avec laquelle un évènement va se produire. Le risque relatif correspond donc au rapport du risque du groupe expérimental sur le risque du groupe contrôle. Lorsque le RR est égal à 1, cela signifie que le traitement n'a pas d'effet. Si il est inférieur à 1, c'est donc que le traitement diminue le risque, et inversement lorsque le RR est supérieur à 1.

La première hypothèse émise est que l'effet des acides gras Omega 3 est un effet fixe. Dans ces conditions, le logiciel Revman utilise la méthode de Mantel-Haenszel pour le calcul du risque relatif.

Données continues

Le nombre de cryptes aberrantes ainsi que d'ACF sont en réalité des données discontinues, mais nous les considérerons ici comme continues, étant donné que leurs valeurs sont toujours élevées.

Pour exprimer un effet de traitement basé sur ces critères, nous avons deux choix possible :

- La différence de moyennes, ou Weighted Means Difference (WMD)
- L'effet standardisé, ou Standardised Means Difference (SMD)

Ce choix s'effectue selon l'échelle utilisée pour la mesure du critère de jugement. Si celle-ci est la même dans toutes les études prises en compte, on utilisera les WMD, dans le cas contraire, lorsque l'on mesure différents éléments pour évaluer le même critère, on utilisera les SMD, qui sont des valeurs sans dimension, car obtenues en divisant la WMD par l'écart-type, tous deux de même unité.

L'expression des résultats des différents essais inclus dans cette méta-analyse varie selon les auteurs. Les nombres de cryptes aberrantes ou de foyers de cryptes aberrantes peuvent être exprimés par centimètre carré de colon ou par colon entier. De plus, la taille du colon varie d'un individu à l'autre, sans compter la différence de race, de taille et de poids. L'échelle utilisée pour ces critères de jugement varie donc d'une étude à l'autre. Nous utiliserons donc ici l'effet standardisé (SMD) pour l'expression de l'effet traitement.

3.4.3. Analyses

Le protocole comprend tout d'abord une méta-analyse globale, puis plusieurs analyses en sous-groupes, qui permettront d'étudier de manière plus précise les variables définies précédemment.

Variable à étudier	Méta-analyse en fonction de :
Animaux	<ul style="list-style-type: none"> _ Espèce _ Sexe _ Lignée
Conditions d'élevage	<ul style="list-style-type: none"> _ Teneur de l'aliment en matière grasse _ Durée totale de l'expérience
Carcinogène	<ul style="list-style-type: none"> _ Nature _ Dose administrée _ Voie d'administration
Acide gras Omega 3	<ul style="list-style-type: none"> _ Type _ Dose administrée _ Période d'administration _ Durée d'administration

Tableau 2 : Méta-analyses en sous-groupes, prévues dans le protocole de la méta-analyse afin d'étudier l'importance des variables identifiées sur l'effet des Omega 3

Caractéristiques des articles

Nous allons présenter ici les articles inclus ainsi que les articles exclus à notre étude suite à la sélection sur l'article en entier. Nous allons donner ici des précisions sur les articles, non indispensables, mais intéressantes et permettant d'expliquer certains calculs. Les critères d'exclusion de chaque article sont clairement exposés.

1. Études incluses dans la méta-analyse

1.1. Bommareddy 2006

Le régime alimentaire de base utilisé dans cette expérience [62] est le régime AIN-93M (Protéines : 13% ; MG : 4,1% ; Glucides : 73%). L'aliment « contrôle » utilisé est la farine de maïs, obtenue par broyage de maïs jaune, et la source d'acide gras Omega 3 est le tourteau de lin obtenu par broyage de graines de lin de la variété Omega fournies par North Dakota Oil Seed Council.

L'expérience a été réalisée sur des rats mâles F344 de 10 semaines d'âge. Deux groupes de 24 individus ont été réalisés :

G1 : 15% de farine de maïs

G2 : 15% de tourteau de lin

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	Farine de maïs	Tourteau de lin
Acide linoléique (n6)	52,51%	15,03%
Acide α -linoléique (n3)	2,16%	63,94%

Après une semaine d'acclimatation au régime expérimental, les rats reçurent un traitement carcinogène sous-cutané d'azoxyméthane à 15mg/kg/semaine pendant 3 semaines consécutives. Les rats ont été sacrifiés 36 semaines après la première injection.

L'incidence tumorale, ainsi que la multiplicité tumorale ont été relevées et sont incluses dans notre travail sous le nom d'étude suivant :

Bommareddy 2006 : Comparaison de G1 et G2

1.2. Coleman 2002

Les régimes expérimentaux sont basés sur le régime AIN-93G modifié (18,3% de protéines, 63,2% de glucides, 20% de lipides, 10% de fibres). La source d'acide gras Omega 3 utilisée est l'huile de thon, et l'aliment contrôle est l'huile de tournesol.

Cette étude [63] a été menée sur 60 rats mâles Sprague-Dawley de 4 semaines d'âge, répartis de façon à avoir un poids moyen par groupe égal, en six groupes expérimentaux :

G1 : 10% d'huile de poisson + 13,3% de cotylédons de soja

G2 : 10% d'huile de poisson + 10% d' α -cellulose

G3 : 10% d'huile de poisson + 45% de RS

G4 : 10% d'huile de tournesol + 13,3% de cotylédons de soja

G5 : 10% d'huile de tournesol + 10% d' α -cellulose

G6 : 10% d'huile de tournesol + 45% de RS

Après 4 semaines de régime expérimental, les animaux reçurent une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg/semaine pendant deux semaines. L'euthanasie a été effectuée après 13 semaines de régime.

Le détail des compositions des sources d'acides gras utilisés dans cette étude n'est pas donné. Cet essai s'intéressait principalement à l'effet de différentes sources de fibres sur le développement de tumeurs au niveau du colon, cependant nous en tirerons tout de même trois études, étant donné que dans chacune, seule la source de matière grasse diffère entre le groupe témoin et le groupe expérimental. Le nombre d'ACF et d'ACF contenant plus de quatre cryptes aberrantes par colon ont été relevés et inclus à notre méta-analyse :

Coleman 2002 1 : Comparaison de G1 et G4

Coleman 2002 2 : Comparaison de G2 et G5

Coleman 2002 3 : Comparaison de G3 et G6

1.3. Davidson 2004

Cette étude [64] a été réalisée sur 90 rats mâles Sprague Dawley sevrés. Après une semaine d'acclimatation, les animaux ont été répartis, de façon à ce que le poids moyen des groupes ne diffère pas, en 3 groupes de régimes expérimentaux différant uniquement par le type de matière grasse utilisée :

G1 : 15% de farine de maïs

G2 : 11,5% d'huile de poisson + 3,5% de farine de maïs

G3 : 11,5% d'huile d'olive + 3,5% de farine de maïs

La teneur en matière grasse de chacun des trois régimes était de 15%, le régime étant basé sur le AIN-76A (Protéines : 18% ; MG :5% ; Glucides : 66,4%). L'huile de maïs était utilisée comme source d'acide gras Omega 6, l'huile de poisson comme source d'acide gras Omega 3 et l'huile d'olive comme source d'acide gras Omega 9. Celles-ci proviennent de Degussa BioActives (Champaign, IL). Le détail de la composition en acides gras des différentes matières grasses utilisées ici n'est pas précisé.

Après 3 semaines de régimes expérimentaux, 10 rats par groupe ont reçu une injection sous-cutanée de solution saline, 20 rats ont reçu une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg. 5 rats par régime et par traitement ont été tués 12h après l'injection. Les individus restants ont reçu une seconde injection une semaine plus tard et ont été sacrifiés 10 semaines après la première injection.

Les colons ont été prélevés sur 10 rats ayant reçu le traitement AOM par groupe de régime. Le nombre d'ACF comprenant plus de 3 cryptes aberrantes a été relevé sur les animaux ayant reçu deux injections et ayant été sacrifiés 10 semaines après la première injection. Les autres données n'ont pu être exploitées pour notre travail, celles-ci étant incomplètes. Nous avons décidé d'extraire deux études de cet article car les deux groupes « témoins » : G1 et G3 présentent un intérêt similaires à être comparés au groupe « Omega 3 ». Cela implique de comptabiliser deux fois le même groupe Omega 3, mais cela reste exceptionnel, et permet d'apporter plus d'information à notre méta-analyse. Nous avons donc extrait de cet article deux études :

Davidson 2004 1 : Comparaison de G1 et G2

Davidson 2004 2 : Comparaison de G2 et G3

1.4. Dommels 2003

La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est de l'Omegapure®, huile de menhaden raffinée, provenant d'Omegaprotein, et ses effets sur la carcinogenèse colorectale sont comparés à ceux de l'huile de maïs. Le détail des compositions de ces matières grasses n'est pas précisé.

Cette étude [65] a été menée sur 20 rats mâles F344, répartis aléatoirement en deux groupes de régimes alimentaires différents. Ces régimes ont été formulés sur la base du régime AIN-93G (18,3% de protéines, 63,2% de glucides, 7,1% de lipides).

G1 : 25% d'huile de maïs

G2 : 20% d'huile de poisson + 5% d'huile de maïs

A partir de 4 semaines d'âge, les animaux ont été nourris avec le régime alimentaire correspondant à leur groupe pendant 8 semaines. Deux semaines après le début de l'expérience, ils reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg/semaine pendant deux semaines.

Seul le nombre d'ACF par colon a été intégré à notre étude, les autres paramètres étant soit absents, soit incomplets (écart-type non calculable). Cet article a été inclus à notre étude sous le nom suivant :

Dommels 2003 : Comparaison de G1 et G2

1.5. Dwivedi 2003

Les régimes alimentaires étaient basés sur le modèle AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%). L'aliment contrôle utilisé ici est de l'huile de maïs Mazola®, et les sources d'acide gras Omega 3 de l'huile de Menhaden, ainsi que de l'huile de moutarde.

Cette expérience [66] a été réalisée sur des rats mâles Fischer de 6 semaines d'âge. Ceux-ci étaient répartis en trois groupes expérimentaux de 30 individus chacun:

G1 : 15% d'huile de maïs

G2 : 14% d'huile de Menhaden+1% d'huile de maïs

G3 : 14% d'huile de moutarde+1% d'huile de maïs

Ces régimes ont été distribués pendant 1 semaine, puis tous les animaux reçurent une injection d'AOM sous-cutanée à 15mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines. L'expérience pris fin 35 semaines après l'initiation, et les animaux furent nourris tout ce temps avec le régime correspondant à leur groupe.

Deux sources d'acide gras Omega 3 sont utilisées ici, et il serait intéressant de pouvoir les inclure l'une comme l'autre dans notre méta-analyse, ainsi, nous inclurons exceptionnellement deux fois le groupe témoin G1. L'incidence tumorale ainsi que la multiplicité tumorale ont été relevées et incluses dans notre étude :

Dwivedi 2003 1 : Comparaison de G1 et G2

Dwivedi 2003 2 : Comparaison de G1 et G3

1.6. Dwivedi 2005

L'aliment contrôle utilisé ici est l'huile de maïs Mazola®, et la source d'acide gras Omega 3, l'huile de graine de lin.

Acides gras ω3 et ω6	Huile de maïs	Huile de graine de lin
Acide linoléique (n6)	55,4%	14,9%
Acide α-linoléique (n3)	1%	53%

Cette expérience [67] a été réalisée sur des rats mâles Fischer de 10 semaines d'âge. Ceux-ci étaient répartis en deux groupes expérimentaux de 30 individus chacun:

G1 : AIN-93M contenant 15% d'huile de maïs

G2 : AIN-93M contenant 15% d'huile de graine de lin

Ces régimes ont été distribués pendant 1 semaine, puis tous les animaux reçurent une injection d'AOM sous-cutanée à 15mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines. L'expérience pris fin 35 semaines après l'initiation, et les animaux furent nourris tout ce temps avec le régime correspondant à leur groupe.

La multiplicité tumorale est donnée dans l'article, mais l'écart-type est absent des données. Il nous est donc impossible d'inclure cette donnée à notre travail. L'incidence tumorale a cependant été incluse à notre méta-analyse :

Dwivedi 2005 : Comparaison de G1 et G2

1.7. Dwivedi 2011

Dans cette étude [68], les auteurs ont comparé les effets de l'huile de colza et de l'huile de maïs sur la carcinogénèse. Les régimes alimentaires étaient basés sur le AIN-93M (13% de protéines, 4,1% de lipides, 73% de glucides).

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	Huile de maïs	Huile de colza
Acide linoléique (n6)	55,4%	24,92%
Acide α-linoléique (n3)	1%	8,68%

L'expérience a été menée sur des rats mâles F344 de 10 semaines d'âge. Ils ont été répartis en trois groupes de 24 animaux chacun, suivant les régimes alimentaires décrits ci-dessous :

G1 : AIN-93M

G2 : AIN-93M + 15% d'huile de maïs

G3 : AIN-93M + 15% d'huile de colza

Une semaine après le début de l'expérience, ils reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg/semaine pendant deux semaines. Ils ont été euthanasiés 30 semaines après la seconde injection d'AOM.

L'incidence tumorale ainsi que la multiplicité tumorale seront incluses à notre méta-analyse :

Dwivedi 2011 : Comparaison de G2 et G3

1.8. Jenab 1996

Cette expérience [69] a été réalisée à l'aide de rats mâle Sprague-Dawley. Le régime alimentaire de base utilisé était le AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%) complété avec 20% d'huile de maïs. Ils ont été nourris avec cet aliment pendant deux semaines au bout desquelles ils reçurent une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg. Ils furent ensuite répartis en 6 groupes, de façon à ce que la moyenne des poids des individus chaque groupe soit équivalente. Le groupe contrôle n'était nourri qu'avec le régime de base, les autres ont été supplémentés soit avec un gavage de 1,5mg de SD, un précurseur de lignane (composé phénolique), soit avec du lin, dégraissé ou non :

G1 : Contrôle

G2 : SD

G3 : 2,5% de lin

G4 : 2,5% de lin dégraissé

G5 : 5% de lin

G6 : 5% de lin dégraissé

Tous les régimes ont été supplémentés de façon à fournir la même quantité de calories. Après 14 semaines de régimes expérimentaux, les rats ont été sacrifiés. Le nombre d'ACF et le nombre de cryptes aberrantes ont été relevés et les données sont classées selon que les cryptes ont été dénombrées au niveau du colon distal ou proximal. Nous avons donc additionné les moyennes de chacun, et pris comme écart-type la somme des écarts-types de chacun. Le lin dégraissé a été considéré comme l'aliment contrôle :

Jenab 1996 1 : Comparaison de G3 et G4

Jenab 1996 2 : Comparaison de G5 et G6

1.9. Kim 2003

La source d'acide gras contrôle utilisée ici est le suif de bœuf, et ses effets sont comparés à l'huile de poisson. Les auteurs utilisent également une source d'acide gras Omega 6 supplémentaire : une huile contenant 80% d'acide clavulanique (CLA).

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	Suif de bœuf	Huile de poisson
Acide linoléique (n6)	17,5%	17,9%
Acide alpha-linolénique (n3)	0,2%	2,4%
Acide Docosahexaénoïque (n3)	0,5%	23,32%

Cette expérience [70] a été réalisée sur 120 rats mâles SD de 6 semaines d'âge. Ils reçurent après 5 jours d'acclimatation une injection intramusculaire de DMH à 15mg/kg, deux fois par semaine pendant 6 semaines. Ils ont ensuite été répartis aléatoirement en quatre groupes :

G1 : 9,64% de suif de bœuf

G2 : 9,39% d'huile de poisson

G3 : 8,39% de suif de bœuf + 1,25% CLA

G4 : 8,14% d'huile de poisson + 1,25% CLA

Tous les groupes furent nourris à volonté au régime expérimental correspondant à leur groupe pendant 30 semaines, au bout desquelles les animaux ont été sacrifiés. L'écart-type de la multiplicité tumorale n'était pas disponible, et les données ne permettaient pas de le calculer. Seule l'incidence tumorale a été incluse dans notre méta-analyse :

Kim 2003 1 : Comparaison de G1 et G2

Kim 2003 2 : Comparaison de G3 et G4

1.10. Kohno 2002

Les auteurs [71] ont utilisé ici comme source d'acide gras Omega 3 de l'acide α -éléostéarique (CLN), un acide linoléique conjugué, isolé à partir de graines de margose (*Momordica charantia*). Le groupe contrôle reçu de l'huile de maïs, une source d'acide gras Omega 6.

Les animaux utilisés étaient des rats mâles F344. Le régime de base distribué était le régime AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%). A 5 semaines d'âge, les individus ont été répartis en 6 groupes :

- G1** : AOM + 5% de farine de maïs
- G2** : AOM + 0,01% de CLN + 4,99% d'huile de maïs
- G3** : AOM + 0,1% de CLN + 4,9% d'huile de maïs
- G4** : AOM + 1% de CLN + 4% d'huile de maïs
- G5** : Pas d'AOM + 1% de CLN
- G6** : Pas d'AOM + 5% de farine de maïs

La composition en acides gras des lipides totaux de CLN a été analysée :

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	CLN
Acide linoléique (n6)	3,8%
Acide α -linoléique (n3)	61,1%

A 6 semaines d'âge, les animaux des groupes correspondant reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 20mg/kg une fois par semaine pendant 2 semaines. Ils ont été tués 2 semaines après la seconde injection.

La fréquence d'ACF, le nombre de cryptes aberrantes ainsi que le nombre d'ACF à plus de 4 cryptes aberrantes ont été relevés à partir du colon de 5 rats de chacun des groupes de 1 à 4, et 2 rats des groupes 5 et 6. Notre étude n'inclura que la comparaison de deux groupes, le groupe « Omega 3 » correspondant au groupe ayant reçu la dose la plus importante d'Omega 3 :

Kohno 2002 : Comparaison de G1 et G4

1.11. Kohno, janvier 2004

Les auteurs [72] ont utilisé ici la même source d'acide gras Omega 3 que l'étude des mêmes auteurs de 2002 [71], la composition de l'extrait de graines de margose étant sensiblement la même :

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	CLN
Acide linoléique (n6)	3,8%
Acide α -linoléique (n3)	60,9%

Pour cette expérience, 82 rats mâles F344 ont été utilisés. Le régime de base distribué était le régime AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%). A 5 semaines d'âge, les individus ont été répartis en 6 groupes :

- G1** : AOM + 5% de farine de maïs
- G2** : AOM + 0,01% de BMO + 4,99% de farine de maïs
- G3** : AOM + 0,1% de BMO + 4,9% de farine de maïs
- G4** : AOM + 1% de BMO + 4% de farine de maïs
- G5** : Pas d'AOM + 1% de BMO + 4% de farine de maïs
- G6** : Pas d'AOM + 5% de farine de maïs

A 6 semaines d'âge, les animaux des groupes correspondant reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 20mg/kg une fois par semaine pendant 2 semaines. Ils ont été sacrifiés la semaine 32.

A l'autopsie, la totalité du gros intestin, entre autres organes, a été inspectée macroscopiquement pour relever l'incidence des tumeurs coliques et rectales, ainsi que leur type histologique. Les colons provenant de 5 rats de chaque groupe n'ont pas pu être évalués de cette façon car ils ont été utilisés pour d'autres analyses. L'incidence tumorale ainsi que la multiplicité tumorale obtenues dans les différents groupes seront incluses à notre travail :

Kohno janvier 2004 : Comparaison de G1 et G4

1.12. Kohno, avril 2004

Cette étude [73] a été menée sur 104 rats mâles F344. La source d'acide gras utilisée ici est l'huile de pépin de grenade, et l'acide gras témoin est l'acide linoléique conjugué.

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	CLN	CLA
Acide linoléique (n6)	-	64,4%
Acide linoléique (n3)	81,6%	-

Les régimes expérimentaux ont été distribués dès le début de l'expérience. Une semaine après le commencement, la moitié des rats de chaque groupe reçut une injection sous-cutanée d'AOM à 20mg/kg une fois par semaine pendant deux semaines :

- G1** : 5% d'huile de maïs + AOM
- G2** : 0,01% d'huile de pépin de grenade + AOM
- G3** : 0,1% d'huile de pépin de grenade + 4,9% d'huile de maïs + AOM
- G4** : 1% d'huile de pépin de grenade + 4% d'huile de maïs + AOM

G5 : 1% CLA + 4% d'huile de maïs + AOM

G6 : 1% d'huile de pépin de grenade + 4% d'huile de maïs

G7 : 1% CLA + 4% d'huile de maïs

Les rats ont été sacrifiés après 32 semaines d'expérience. Les colons de 5 rats de chaque groupe n'ont pas été utilisés pour le comptage des tumeurs. L'incidence et la multiplicité tumorale sont disponibles pour notre méta-analyse :

Kohno avril 2004 : Comparaison de G1 et G4

1.13. Kohno 2006

Les régimes alimentaires étaient basés sur le AIN-76A (Protéines: 18% ; MG :5% ; Glucides : 66,4%). La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est l'huile de graine de *Catalpa ovata* (CPO) :

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	CPO
Acide linoléique (n6)	42,5%
Acide α -linoléique (n3)	41%

Cette étude [74] a été menée sur 40 rats mâles F344 répartis par poids aléatoirement entre les groupes contrôle et expérimentaux :

G1 : AOM + 5% de farine de maïs

G2 : AOM + 0,01% de CPO + 4,99% de farine de maïs

G3 : AOM + 0,1% de CPO + 4,9% de farine de maïs

G4 : AOM + 1% de CPO + 4% de farine de maïs

G5 : Pas d'AOM + 1% de CPO + 4% de farine de maïs

G6 : Pas d'AOM + 5% de farine de maïs

Ces régimes alimentaires ont été suivis pendant 4 semaines. La deuxième semaine, les animaux des groupes correspondant ont été induits par une injection sous-cutanée d'AOM à 20mg/kg/semaine pendant 2 semaines. Les rats ont été euthanasiés au bout des 4 semaines, le colon de 5 animaux de chaque groupe ayant été fixé afin de dénombrer les ACF, les cryptes aberrantes, ainsi que le nombre d'ACF à plus de 4 cryptes aberrantes :

Kohno 2006 : Comparaison de G1 et G4

1.14. Minoura 1988

La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est l'acide éicosapentaénoïque (EPA), fourni sous forme d'éthyl ester. Ses effets sur la carcinogénèse colorectale chimio-induite chez le rat ont été comparés à ceux de l'acide linoléique, fourni également sous forme d'éthyl ester. Leur purification a été effectuée par l'équipe de Minoura :

Acides gras	Acide linoléique	EPA
Acide linoléique	91,3%	0%
Acide éicosapentaénoïque	0%	91,1%

Cette étude [75] a été réalisée sur 100 rats mâles Donryu de 5 semaines. Après une semaine d'acclimatation ils ont été répartis de façon aléatoire en quatre groupes :

G1 : Pas d'AOM + 5% d'acide linoléique

G2 : AOM + 5% d'acide linoléique

G3 : Pas d'AOM + 4,7% d'EPA+0,3% d'acide linoléique

G4 : AOM + 4,7% d'EPA+0,3% d'acide linoléique

Ils reçurent chaque semaine pendant 11 semaines une injection sous-cutanée d'azoxyméthane dilué dans une solution de NaCl à 0,9% à 7,4mg/kg. Ils ont été euthanasiés 15 semaines après la dernière injection. L'incidence et la multiplicité tumorale ont été relevées et seront incluses à notre étude :

Minoura 1988 : Comparaison de G2 et G4

1.15. Moreira 2009

Dans cette étude [76], les effets des graines de soja sur la carcinogénèse colique chimio-induite sont comparés à ceux de l'huile de poisson.

Acides gras ω3 et ω6	Graines de soja	Huile de poisson
Acide linoléique (n6)	60,75%	2,78%
Acide arachidonique (n6)	-	0,73%
Acide docosadiénoïque (n6)	-	0,87%
Acide α-linoléique (n3)	6,93%	0,80%
Acide éicosapentaénoïque (n3)	-	24,01%
Acide docosahexaénoïque (n3)	-	19,82%

Elle a été menée sur des rats mâles Wistar de 11 semaines. Les régimes expérimentaux étaient basés sur le régime AIN-93M (13% de protéines, 4,1% de lipides, 73% de glucides). Ils ont été répartis aléatoirement en deux groupes de 10 animaux chacun :

G1 : 18% de graines de soja

G2 : 18% d'huile de poisson

Pendant les deux premières semaines, ils reçurent 2 injections par semaine sous-cutanées à 40mg/kg d'une solution de DMH dilué dans une solution de NaCl à 0,9% et contenant 1.5% d'EDTA. Les animaux ont été euthanasiés 36 semaines après la dernière injection. Les ACF ainsi que les ACF à plus de 4 cryptes aberrantes ont été dénombrés et inclus à notre méta-analyse :

Moreira 2009 : Comparaison de G1 et G2

1.16. Narisawa 1991

Cette étude [77] a été menée sur des rats femelles F344 de 7 semaines d'âge. Le carcinogène utilisé est le N-méthyl-N-nitrosurea. (MNU) La source d'Omega 3 utilisée ici est l'huile de périlla, et la matière grasse contrôle de l'huile de carthame dont une partie de la composition est détaillée ci-dessous :

Acides gras ω3 et ω6	Huile de carthame	Huile de périlla
Acide linoléique (n6)	69%	14%
Acide α-linoléique (n3)	2%	58%

4 régimes alimentaires expérimentaux ont été mis au point sur la base du régime MB-1 (24% de protéines, 54% de glucides, 3% de lipides) :

G1 : 6% d'huile de catharme

G2 : 12% d'huile de catharme

G3 : 12% d'huile de périlla

G4 : 12% d'huile de palme

Les rats suivirent le régime alimentaire correspondant de la semaine 1 à la fin de l'étude. Ils reçurent une injection intrarectale de 0,5mL de MNU à 0,4% 3 fois par semaine pendant les semaines 1 et 2. Ils ont été euthanasiés 35 semaines après le début de l'expérience. L'incidence et la multiplicité tumorale seront incluses à notre travail :

Narisawa 1991 : Comparaison de G2 et G3

1.17. Narisawa 1994

Cette étude [78] a été menée sur des rats femelles F344 de 7 semaines d'âge. 4 régimes expérimentaux ont été testés, basés sur le régime MB-1A (25% de protéines, 56% de glucides, 4% de fibres, 9% d'eau) :

G1 : 12% d'huile de carthame

G2 : 9% d'huile de carthame + 3% d'huile de périlla

G3 : 6% d'huile de carthame + 6% d'huile de périlla

G4 : 12% d'huile de périlla

Acides gras ω3 et ω6	Huile carthame	Huile de périlla
Acide linoléique (n6)	69%	14%
Acide α-linoléique (n3)	2%	58%

Ces régimes ont été distribués du début à la fin de l'expérience. Les animaux reçurent une injection intra rectale de 0,5mL de MNU à 0,4% 3 fois par semaine pendant les semaines 1 et 2. Ils ont été euthanasiés au bout de la 35^{ème} semaine. L'incidence et la multiplicité tumorale seront incluses dans notre travail :

Narisawa 1994 : Comparaison de G1 et G4.

1.18. Nelson 1988

Cette étude [79] a été réalisée sur 50 rats mâles Sprague-Dawley de 5 semaines d'âge. Le régime alimentaire était à base de poudre de Purina rat chow 5012 (23,2% de protéines, 5,8% de matière grasse et 51,2% de glucides). Le détail des compositions des sources d'acides gras Omega 3 et Omega 6 utilisées est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Acides gras ω3 et ω6	Huile de maïs	Huile de Menhaden
Acide linoléique (n6)	58,7%	1,8%
Acide α-linoléique (n3)	0,8%	1,8%
Acide stéaridonique (n3)	-	3,5%
Acide éicosapentaénoïque (n3)	-	16,7%
Acide docosapentaénoïque (n3)	-	3,9%
Acide docosahexaénoïque (n3)	-	10,8%

Les 50 rats ont été répartis aléatoirement en 3 groupes de régimes expérimentaux :

G1 : 17% d'huile de Menhaden

G2 : 17% d'huile de maïs

G3 : 0% de graisse ajoutée

Après une semaine de régimes expérimentaux, 19 rats des deux premiers groupes ainsi que 3 rats du troisième groupe reçurent une injection sous-cutanée de DMH à 20mg/kg une fois par semaine pendant 6 semaines. Ils furent sacrifiés 4 mois après la dernière injection. L'incidence et la multiplicité tumorale ont été relevées et incluses à notre étude :

Nelson 1988 : Comparaison de G1 et G2

1.19. Onogi, juin 1996

Cette étude [80] a été réalisée sur des rats mâles F344. Ils ont été répartis dans les groupes expérimentaux de façon aléatoire. La composition des matières grasses utilisées est décrite ci-dessous :

Acides gras ω3 et ω6	Huile de carthame	Huile de périlla
Acide linoléique (n6)	80,5%	15,2%
Acide α-linoléique (n3)	0,4%	56%

Un total de 100 animaux a été divisé en 10 groupes de 10 individus chacun. Nous ne nous intéresserons qu'aux 5 premiers groupes, groupes ayant reçu le traitement AOM. Ceux-ci suivirent chacun un régime différent décrit ci-dessous :

G1 : 12% d'huile d'olive

G2 : 12% d'huile de carthame

G3 : 12% d'huile de périlla

G4 : 6% d'huile de périlla + 6% d'huile d'olive

G5 : 3% d'huile de périlla + 9% d'huile d'olive

Les régimes alimentaires ont été distribués à partir de 6 semaines d'âge. Ils reçurent alors une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines. Les animaux ont été euthanasiés 4 semaines après la première administration d'AOM. Les colons de 5 rats de chaque groupe ont été utilisés pour relever l'incidence tumorale, et relever les cryptes aberrantes et les ACF, résultats inclus dans notre travail :

Onogi juin 1996 1 : Comparaison de G2 et G3

Onogi Juin 1996 2 : Comparaison de G1 et G4

1.20. Onogi, septembre 1996

Cette expérience [81] a été réalisée sur des rats mâles F344. Ils ont été divisés en 14 groupes, dont seuls les 7 premiers reçurent un traitement carcinogène. Nous ne détaillerons donc que ceux-ci :

G1 : 12% d'huile d'olive

G2 : 12% d'huile d'olive + 50mg/kg/j de β -carotène

G3 : 12% d'huile d'olive + 200mg/kg/j de β -carotène

G4 : 9% d'huile d'olive + 3% d'huile de périlla

G5 : 9% d'huile d'olive + 3% d'huile de périlla + 50mg/kg/j de β -carotène

G6 : 12% d'huile de périlla

G7 : 12% d'huile de périlla + 50mg/kg/j de β -carotène

La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est l'huile de périlla, et ses effets sur la carcinogénèse colique chimio-induite sont comparés à ceux de l'huile d'olive. Certains régimes sont également complétés en β -carotène. Nous ne comparerons donc que les groupes à taux de β -carotène égal.

Ils reçurent une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines. Les régimes expérimentaux furent distribués dès la première semaine de traitement carcinogène, et ceci pendant 4 semaines, à la fin desquelles ils furent sacrifiés. Dans chaque groupe, seul le colon de 5 animaux par groupe ont été prélevés pour l'observation et le dénombrement des tumeurs. Nous avons choisi d'extraire trois études de cet article, ce qui implique d'inclure 2 fois le même groupe

témoin G2. L'incidence tumorale, ainsi que le nombre d'ACF et de cryptes aberrantes par colon ont été relevés. Nous incluons ce travail dans ces quatre études :

Onogi septembre 1996 1 : Comparaison de G1 et G6

Onogi septembre 1996 2 : Comparaison de G2 et G4

Onogi septembre 1996 3 : Comparaison de G2 et G7

1.21. Paulsen 1998

Ces expériences [82] ont été menées sur des rats F344 de 6 semaines d'âge. Le régime de base utilisé était le AIN-76A (Protéines : 18% ; MG :5% ; Glucides : 66,4%). La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est le K85 :

Acides gras ω3 et ω6	K85
Acide linoléique (n6)	0,1%
Acide arachidonique (n6)	2,5%
Acide stéaridonique (n3)	1,9%
Acide éicosatetraénoïque (n3)	1,1%
Acide éicosapentaénoïque (n3)	51%
Acide henéicosapentaénoïque (n3)	1,8%
Acide docosapentaénoïque (n3)	2,9%
Acide docosahexaénoïque (n3)	35,3%

Expérience 1 :

Cette expérience a été menée sur 6 semaines. Les 40 animaux ont été répartis dans 6 groupes différents :

G1 : 4g/kg de poids vif d'huile de maïs dès la semaine 1, pendant 6 semaines

G2 : (0,75g de K85+3,25g d'huile de maïs) g/kg de poids vif dès la semaine 1, pendant 6 semaines

G3 : (1,5g de K85+2,5g d'huile de maïs) g/kg de poids vif dès la semaine 1, pendant 6 semaines

G4 : (3g de K85+1g d'huile de maïs) g/kg de poids vif dès la semaine 1, pendant 6 semaines

G5 : régime de G3 les semaines 1 et 2, puis régime de G1 de la semaine 3 à 6

G6 : régime de G1 les semaines 1 et 2, puis régime de G3 de la semaine 3 à 6

Au commencement de l'expérience (semaine 1), tous les animaux reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg une fois par semaine pendant deux semaines. Ils ont été euthanasiés au bout des 6 semaines d'expérimentation. Ici, encore une fois, un groupe témoin est présenté pour plusieurs groupes expérimentaux. Les groupes G2 et G3 présentent un intérêt moindre par rapport au groupe G4 tout en étant très comparables. Nous ne nous intéresserons donc pas aux groupes G2 et G3. Ensuite les groupes G5 et G6 présentent autant d'intérêt l'un que l'autre. Le groupe témoin sera donc comptabilisé dans les trois études extraites de cet article :

Paulsen 1997 1 : Comparaison de G1 et G4

Paulsen 1997 2 : Comparaison de G3 et G5

Paulsen 1997 3 : Comparaison de G5 et G6

L'expérience 2 n'a pas pu être incluse dans notre méta-analyse car chaque groupe ne comportait que 4 animaux, effectif trop faible pour inclure les résultats à notre méta-analyse. Elle est décrite dans la partie suivante avec les autres articles exclus.

1.22. Reddy 1986

Cette étude [83] a utilisé comme sources d'acide gras Omega 3 de l'huile de Menhaden, et comme source d'acide gras « contrôle » de l'huile de maïs dont les compositions étaient les suivantes :

Acides gras ω3 et ω6	Huile de maïs	Huile de Menhaden
Acide linoléique (n6)	56%	1,8%
Acide éicosapentaénoïque (n3)	-	16%
Acide docosapentaénoïque (n3)	-	11%

124 rats mâles F344 ont été répartis en 4 groupes de 36 animaux chacun, dont 24 seulement reçoivent un traitement AOM. Le régime alimentaire de base était le AIN-76 (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%) :

G1 : 4% d'huile de Menhaden + 1% d'huile de maïs

G2 : 22,5% d'huile de Menhaden + 1% d'huile de maïs

G3 : 5% d'huile de maïs

G4 : 23,5% d'huile de maïs

De 5 semaines d'âge à 4 jours après le traitement AOM, l'ensemble des animaux était nourri au régime de base contenant 5% d'huile de maïs. Les animaux correspondant reçurent une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg la semaine 7 et la semaine 8. 4 jours après la seconde injection, les animaux reçurent l'alimentation correspondant à leur groupe. Ils furent euthanasiés 34 semaines après le début des régimes expérimentaux. L'incidence ainsi que la multiplicité tumorales ont été relevées et incluses à notre méta-analyse :

Reddy 1986 1 : Comparaison de G1 et G3

Reddy 1986 2 : Comparaison de G2 et G4

1.23. Reddy 1988

Cette étude [84] a été menée sur 234 rats mâles F344. La source d'acide gras Omega 3 distribuée durant cette expérience est l'huile de menhaden, et ses effets sur la carcinogenèse chimio-induite sont comparés à l'huile de maïs. La purification de l'huile de menhaden a révélé la composition suivante :

Acides gras ω3 et ω6	Huile de Menhaden
Acide linoléique (n6)	1,8%
Acide arachidonique (n6)	1,8%
Acide éicosapentaénoïque (n3)	16%
Acide docosapentaénoïque (n3)	2,4%
Acide docosahexaénoïque (n3)	11%

Les rats ont été répartis aléatoirement en 6 groupes composés de 39 individus dont 27 ayant reçu le traitement carcinogène et 12 témoins. Le régime de base utilisé est le AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%). Les différents régimes expérimentaux utilisés ici possèdent tous la même quantité de calories, protéines, vitamines, minéraux et fibres.

L'étude a débuté à 5 semaines d'âge par le régime AIN-76A contenant 5% d'huile de maïs. La première injection sous-cutanée d'azoxyméthane dilué dans une solution saline à 15mg/kg eu lieu à 7 semaines d'âge, et la seconde une semaine plus tard. 4 jours après la seconde injection, les rats de chaque groupe reçurent un régime expérimental différant par la source de matière grasse :

G1 : 5% d'huile de maïs

G2 : 23,5% d'huile de maïs

G3 : 4% d'huile de Menhaden+1% d'huile de maïs

G4 : 17,6% d'huile de maïs +5,9% d'huile de Menhaden

G5 : 11,8% d'huile de maïs +11,8% d'huile de Menhaden

G6 : 5,9% d'huile de maïs +17,6% d'huile de Menhaden

Tous les animaux ont été sacrifiés 38 semaines après le début des régimes alimentaires expérimentaux. Les groupes G5 et G6 semblent être tous deux intéressants à inclure dans notre méta-analyse, mais ils doivent pour cela être comparés au même groupe témoin G2, que nous incluons donc deux fois. Le nombre, la taille ainsi que la localisation des tumeurs intestinales ont été relevées. Le nombre d'adénomes et adénocarcinomes a été relevé pour chaque animal, puis exprimé en pourcentage et moyenne+/-SD pour chaque groupe.

Reddy 1988 1 : Comparaison de G1 et G3

Reddy 1988 2 : Comparaison de G2 et G5

Reddy 1988 3 : Comparaison de G2 et G6

1.24. Reddy 1991

La source d'acide gras Omega 3 utilisée dans cette étude est la même que l'étude de 1988 : l'huile de Menhaden, et possède donc la même composition en acides gras.

Cette étude [85] a été menée sur 273 rats mâles F344. Ils ont été répartis en 6 groupes alimentaires de 36 animaux, dont 30 recevant un traitement carcinogène. Le

régime alimentaire de base utilisé était le AIN-76A (Protéines : 18% ; MG :5% ; Glucides : 66,4%). Les différents régimes expérimentaux utilisés ici possèdent tous la même quantité de calories, protéines, vitamines, minéraux et fibres.

L'étude a débuté à 5 semaines d'âge, les animaux étant nourris de la façon suivante :

Groupes alimentaires	Régime durant la phase d'initiation	Régime durant la phase de post-initiation
G1	5% d'huile de maïs	5% d'huile de maïs
G2	5% d'huile de maïs	23,5% d'huile de maïs
G3	23,5% d'huile de maïs	5% d'huile de maïs
G4	23,5% d'huile de maïs	23,5% d'huile de maïs
G5	23,5% d'huile de maïs	18,5% d'huile de Menhaden + 5% d'huile de maïs
G6	18,5% d'huile de Menhaden + 5% d'huile de maïs	23,5% d'huile de maïs
G7	18,5% d'huile de Menhaden + 5% d'huile de maïs	18,5% d'huile de Menhaden + 5% d'huile de maïs

A 7 semaines d'âge, les rats reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg pendant 2 semaines. 3 jours après la seconde injection, les animaux reçurent le régime alimentaire de post-initiation. L'expérience pris fin 36 semaines après la seconde injection d'AOM.

Plusieurs combinaisons de groupes sont possibles, afin d'intégrer ces résultats à notre méta-analyse. Les groupes G5, G6 et G7 présentent tous trois un intérêt différent mais d'importance égale pour notre méta-analyse. Nous avons donc pris la décision d'inclure trois fois le groupe témoin G4 afin d'inclure les 3 études suivantes :

Reddy 1991 1 : Comparaison de G4 et G5

Reddy 1991 2 : Comparaison de G4 et G6

Reddy 1991 3 : Comparaison de G4 et G7

1.25. Sarotra 2010

La source d'acide gras Omega 3 utilisée dans cette étude [86] est de l'huile de poisson, et son effet sur la carcinogenèse chimio-induite est comparé à celui de l'huile maïs et de l'huile de soja dont les compositions sont les suivantes :

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	Huile de maïs	Huile de poisson
Acides gras $\omega 3$ (dont EPA et DHA)	1,3%	44% (20%)
Acides gras $\omega 6$	50%	-

Cette expérience a été menée sur des rats mâles Wistar. Le régime alimentaire était basé sur le régime AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%). Un total de 112 rats mâles Wistar a été réparti en 4 groupes suivant chacun un régime différent pendant les 4 premières semaines de l'étude :

G1 : Pas de DMH + 5% d'huile de soja

G2 : DMH + 5% d'huile de soja

G3 : DMH + 5% d'huile de soja + 7,5% d'huile de maïs + 7,5% d'huile de poisson

G4 : DMH + 5% d'huile de soja + 4,3% d'huile de maïs + 10,7% d'huile de poisson

La carcinogénèse a été induite chez les animaux des groupes 2 à 4 par une injection intrapéritonéale de DMH à 20mg/kg/semaine pendant 4 semaines. Une partie des rats a été euthanasiée 48h après la dernière injection, et l'autre partie 12 semaines plus tard. Le nombre d'ACF par colon a été dénombré pour chaque groupe :

Sarotra 2010 1 : Comparaison de G3 et G4 à 48h

Sarotra 2010 2 : Comparaison de G3 et G4 à 12 semaines

1.26. Serraino 1992

Cette expérience [87] a été menée sur des rats mâles Sprague-Dawley. Ils ont été répartis en 5 groupes, et chaque individu reçu une injection intra-péritonéale d'AOM à 15mg/kg. Une semaine après celle-ci, ils furent nourris avec les régimes alimentaires expérimentaux suivants, basés sur le régime AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%) pendant 4 semaines :

G1 : Contrôle

G2 : 5% de farine de lin

G3 : 5% de farine de lin dégraissé

G4 : 10% de farine de lin

G5 : 10% de farine de lin dégraissé

De l'huile de maïs fut ajoutée à chaque régime de façon à ce que tous contiennent au total 20% de matières grasses. Les rats furent sacrifiés à la fin des 4 semaines. Le nombre de cryptes aberrantes et d'ACF a été relevé et sera inclus à notre méta-analyse :

Serraino 1992 1 : Comparaison de G2 et G3

Serraino 1992 2 : Comparaison de G4 et G5

1.27. Van Beelen 2009

Cette étude [88] a été menée sur des rats mâles F344 de 4 semaines d'âge. Les régimes expérimentaux étaient basés sur le régime AIN-93 (lequel ?). Deux sources d'acide gras Omega 3 sont utilisées ici : l'huile de Menhaden et l'huile de micro-algue. Leurs effets sur la carcinogénèse chimio-induite sont comparés à ceux de l'huile de maïs.

Acides gras ω6 et ω3	Huile de maïs	Huile de Menhaden	Huile de micro
A. linoléique (n6)	54,1%	1,54%	1,39%
A. γ-linoléique (n6)	0,39%	0,27%	-
A. arachidonique (n6)	-	0,65%	-
A. α-linoléique (n3)	0,71%	1,90%	-
A. stéaridonique (n3)	-	4,18%	-
A. éicosatétraénoïque (n3)	-	1,35%	-
A. éicosapentaénoïque (n3)	-	9,17%	-
A. docosapentaénoïque (n3)	-	1,49%	-
A. docosahexaénoïque (n3)	-	13,9%	38,4%

Les 3 groupes expérimentaux étaient chacun composés de 10 rats, nourris deux semaines aux régimes expérimentaux puis traités par une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg/semaine pendant deux semaines. Les euthanasies ont été effectuées à la fin de la 8ème semaine.

G1 : 25% d'huile de maïs

G2 : 20% d'huile de micro-algues + 5% d'huile de maïs

G3 : 20% d'huile de poisson + 5% d'huile de maïs

Les deux groupes « Omega 3 » présentés ici ont un intérêt similaire pour notre étude. Nous incluons donc de façon exceptionnelle deux fois le groupe témoin G1. Les données relevées correspondent au nombre d'ACF, exprimé en moyenne +/- SD. Le nombre de cryptes par foyer est donné selon : 1, 2, 3 ou ≥ 4 et le total. Nous avons pu ainsi utiliser ces données pour les deux études suivantes :

Van Beelen 2009 1 : Comparaison de G1 et G2

Van Beelen 2009 2 : Comparaison de G1 et G3

1.28. Williams 2007

Dans cette étude [89], l'huile ainsi que la farine de graine de lin ont été utilisées comme sources d'acide gras Omega 3. 48 rats mâles F344 ont été répartis en 7 groupes expérimentaux, à partir de 3 semaines d'âge :

G1 : 7% d'huile de graine de soja

G2 : 14% d'huile de graine de soja

G3 : 10% de farine de graine de lin

G4 : 20% de farine de graine de lin

G5 : 7% d'huile de graine de lin

G6 : 14% d'huile de graine de lin

G7: AIN-93G sans apport

Les animaux ont reçu une injection d'azoxyméthane sous-cutanée à 16mg/kg pendant les semaines 7 et 8. L'euthanasie a été effectuée à 17 semaines. Seul le nombre de cryptes a pu être inclus à notre méta-analyse, car les données ne nous permettaient pas de calculer l'écart-type du nombre d'ACF :

Williams 2007 1 : Comparaison de G1 et G5

Williams 2007 2 : Comparaison de G2 et G6

2. Études exclues de la méta-analyse

2.1. Chang 1998

Dans cette étude [90], l'objectif est de déterminer si l'effet protecteur de l'huile de poisson sur le cancer du colon chimio-induit est dû à la diminution de la prolifération, l'augmentation de la différenciation et/ou l'augmentation de l'apoptose. Ils ont pour cela utilisé des rats mâles SD, nourris soit à l'huile de poisson, soit à l'huile de maïs, ainsi que deux types de fibres : pectine ou cellulose, suivis pendant 18 ou 36 semaines. Seulement leur résultat ne comprend ni l'incidence tumorale, ni le dénombrement des cryptes aberrantes ou des ACF. Ils se sont concentrés sur la prolifération et l'apoptose des cellules au sein des cryptes, ainsi que la différenciation cellulaire. Cette étude ne pourra donc pas être incluse à notre méta-analyse.

2.2. Deschner 1990

La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est une huile de poisson riche en acide gras Omega 3, nommée ici MaxEPA, et son action a été comparée à celle de l'huile de maïs. Cette expérience [91] a été réalisée sur des souris femelles CF1. Les régimes alimentaires suivant ont été distribués aux différents groupes d'animaux :

G1 : 16% d'huile de maïs + 4,4% de MaxEPA

G2 : 10,2% d'huile de maïs + 10,2% de MaxEPA

G3 : 4,4% d'huile de maïs + 16% de MaxEPA

G4 : 20,4% d'huile de maïs

G5 : 4,4% d'huile de maïs

Ces régimes ont été distribués deux semaines avant de subir des injections hebdomadaires sous-cutanées d'azoxyméthanol pendant 6 semaines, au bout desquelles les souris ont été euthanasiées.

Cet article a été exclu simplement parce qu'aucun de nos critères de jugement n'a été relevé et cité dans les résultats. Les auteurs se sont principalement intéressés aux FAD : focal area displasia.

2.3. Hendrickse 1995

Cette expérience [92] a été menée sur 160 rats mâles Wistar. Ils reçurent une injection soit d'AOM soit de solution saline pendant 6 semaines. Ils ont été nourris avec un régime composé soit de 20% d'acide gras Omega 3, soit 20% d'acide gras saturé. Une partie des rats a été sacrifiée après 15 semaines de protocole, et l'autre partie après 23 semaines.

Cependant, des anastomoses colorectales ont été réalisées sur certains rats, et sur les autres, une opération fictive a été menée. Ces interventions excluent l'inclusion de cette expérience à notre étude. De plus, les résultats ne sont exprimés qu'en taux de prolifération des cellules des cryptes de la muqueuse colique (CCPRs), en nombre de tumeurs anastomotiques, et en taux d'acide arachidonique dans la muqueuse colique.

Tous les groupes ayant reçu le régime enrichi en Omega 3 ont eu une diminution significative des effets des traitements carcinogènes sur les CCRP.

2.4. Hirose 1990

Cette expérience [93] a été réalisée sur des femelles souris SD âgées de 5 semaines d'âge. La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est l'huile de périlla, et son action protectrice sur le colon est comparée à celle de l'huile de carthame et l'huile de soja, sources d'acide gras Omega 6. Cependant nous ne nous intéresserons pas aux effets de l'huile de soja, car sa composition en acides gras Omega 6 est moins importante que celle de l'huile de carthame, et de même sa composition en acides gras Omega 3 est plus élevée. Ainsi, pour éviter de comptabiliser deux fois le même groupe témoins dans notre méta-analyse, nous ne prendront en compte que l'huile de carthame.

Acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$	Huile de Carthame	Huile de Périlla
Acide linoléique (n6)	74%	15,9%
Acide alpha-linolénique (n3)	0,9%	58,2%

Les animaux étaient répartis en 3 groupes de régimes expérimentaux de 23-24 individus chacun :

G1 : 10% d'huile de Carthame

G2 : 10% d'huile de soja

G3 : 10% d'huile de périlla

Chaque individu reçu 3 injections sous-cutanées de DMH à 40mg/2,5mL de solution saline/kg, correspondant à une concentration de 16mg/kg, aux semaines 4, 7 et

10 après le début de l'expérience. 4 jours après la dernière injection, ils reçurent chacun une dose de 10mg/mL d'huile de sésame/kg de DMBA. Une semaine plus tard les régimes expérimentaux étaient distribués aux animaux pendant 33 semaines. Les rats étant morts plus de 8 semaines après le début de l'expérience furent inclus dans les résultats de l'expérience.

Seule l'incidence des adénocarcinomes a été dénombrée, alors que dans les autres études incluses jusque là, la totalité des tumeurs était relevée, sans faire de différence entre les adénomes et adénocarcinomes. Nous ne pouvons donc pas comparer ces valeurs aux autres. De plus, les auteurs ont inclus ici les valeurs des rats morts avant la fin de la période expérimentale, alors que dans les autres études, aucun mort n'est rapporté. Et enfin, le traitement carcinogène inclus le DMBA, en plus du DMH, ce qui n'a pas été constaté dans les autres études. Cette expérience diffère donc trop des autres incluses jusque là pour être également incluse.

2.5. Hong 2002

Pour cette expérience [94], les auteurs ont utilisé 30 rats mâles Sprague Dawley. Ils ont été répartis en 3 groupes et ont suivi chacun les régimes alimentaires correspondants :

G1 : 15% d'huile de maïs

G2 : 11,5% d'huile de poisson + 3,5% d'huile de maïs

G3 : 11,5% d'ester éthylique d'acide gras (FAEE) + 3,5% d'huile de maïs

La source de graisse FAEE utilisée est constituée de la même composition en acides gras que l'huile de poisson distribuée, l'objectif étant de déterminer si ce sont bien les acides gras qui ont un effet protecteur vis-à-vis de la carcinogénèse colique chimio-induite, ou une autre substance contenue dans l'huile de poisson. La durée de l'expérience n'est pas précisée.

Les résultats enregistrés ne comprenaient ni l'incidence tumorale, ni le dénombrement des ACF ou cryptes aberrantes.

2.6. Kenar 2008

Cette étude [95] a été menée sur 60 rats F344, 30 mâles et 30 femelles. Le régime alimentaire de base était le AIN-93G (18,3% de protéines, 63,2% de glucides, 7,1% de lipides). La source d'acide gras Omega 3 utilisée est de l'huile de poisson, dont la composition n'est pas détaillée, Les rats furent répartis en 4 groupes de 15 individus chacun :

G1 : Contrôle

G2 : 45g d'huile de poisson /150g d'AIN-93G

G3 : Calcium

G4 : 45g d'huile de poisson /150g d'AIN-93G + calcium

Le régime alimentaire de G1 contient donc 7,1% de lipides, alors que celui de G2 contient 36,9% de lipides.

Tous reçurent une injection intra-rectale de N-méthyl-N-nitrosurea, 2mg dans 0,5mL, pendant 2 semaines. La durée de l'expérience fut de 32 semaines.

Ici, les groupes témoins et les groupes « Omega 3 » reçoivent un régime différent. En effet, aucune substance n'est ajoutée au régime des groupes témoins, de façon à conserver notamment le même taux de matière grasse, mais également la même quantité de calories. Nous ne pouvons donc pas extraire d'étude de cet article, tout en respectant le protocole de départ. De plus, nous pouvons noter une incertitude au niveau du protocole carcinogène, puisque la fréquence ou le nombre d'injection par semaine ne sont pas précisés.

2.7. Kohno 2000

Cette étude [96] a été menée sur des rats mâles F344. La source d'acide gras Omega 3 utilisée ici est l'huile orbitale de thon, et la source d'acide gras Omega 6 de l'huile de maïs.

Acides gras ω3 et ω6	Huile de maïs	Huile orbitale de thon
Acide linoléique (n6)	55,8%	3,7%
Acide arachidonique (n6)	0%	1,9%
Acide éicosapentaénoïque (n3)	0%	7,7%
Acide docosahexaénoïque (n3)	0%	26%

Les animaux étaient répartis en 4 groupes de régimes expérimentaux de 5 individus chacun :

G1 : 5% d'huile de maïs

G2 : 5% d'huile orbitale de thon

G3 : 23,5% d'huile de maïs

G4 : 23,5% d'huile orbitale de thon

Ces régimes ont été distribués dès le début de l'expérience. Une semaine plus tard une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg, une fois par semaine pendant 3 semaines, a été effectuée sur chacun des animaux. Ils ont été sacrifiés deux semaines après la dernière injection.

L'incidence ainsi que le nombre d'ACF, de cryptes aberrantes et d'ACF à plus de 4 cryptes aberrantes ont été relevés, mais ceux-ci ne concernent que le colon distal, le reste du colon ayant servi à d'autres analyses. Or, les études incluses jusque là ont des valeurs correspondant à la totalité du colon. Les valeurs de cet article ne sont donc pas comparables aux valeurs des études extraites jusque là. De plus aucune explication ou

justification n'est donnée, permettant de considérer que ces valeurs sont comparables à celles qui auraient été relevées sur la totalité du colon.

2.8. Koohestani 1998

Dans cette étude [97], les auteurs ont utilisé 98 rats mâles F344 âgés de 8 semaines. A 11 semaines d'âge ils reçurent une injection (voie d'administration ?) d'azoxyméthane à 20mg/kg. Une semaine plus tard ils furent répartis en 7 groupes de 14 individus chacun, suivant des régimes différents, basés sur le régime AIN 76-D65 (18% de protéines, 70% de glucides, 12% de lipides) :

G1 : 12% d'huile de maïs

G2 : 40% de suif de bœuf + 20% d'huile de maïs

G3 : 12% d'huile de lin

G4 : 20% de suif de bœuf + 20% d'huile de lin + 20% d'huile de maïs

G5 : restreint en calories

G6 : cafeteria diet

G7 : cafétéria control diet

Le poids moyen ainsi que le test OGTT étaient équivalents dans chaque groupe. Ils ont été euthanasiés 91 jours après le début du régime expérimental.

Dans cet article, les auteurs précisent que le nombre d'ACF par colon a été relevé, seulement les données sont absentes de l'article. Seule la taille des ACF est disponible. Aucun de nos critères de jugement n'est donc disponible pour que nous incluions ces résultats à notre méta-analyse.

2.9. Latham 1999

Cet article [98] relate deux expériences :

Expérience 1

Cette expérience a été menée sur 40 rats mâles Wistar, répartis de façon aléatoire en 4 groupes :

G1 : Pas de DMH + 8% d'huile de maïs

G2 : Pas de DMH + 8% d'huile de poisson (18.7% d'EPA ; 8% de DHA ; 96.7% triglycérides)

G3 : DMH + 8% d'huile de maïs

G4 : DMH + 8% d'huile de poisson

Acides gras $\omega 3$	Huile de poisson
Acide éicosapentaénoïque	18,7%
Acide docosahexaénoïque	8%

L'induction de la carcinogénèse a été effectuée par une injection sous-cutanée de DMH à 30mg/kg dilué dans une solution de 25 mM EDTA/0.137 M NaCl. Les régimes expérimentaux débutèrent 30 minutes après celle-ci.

5 rats de chaque groupe furent euthanasiés 24h après l'injection, et les 5 autres rats 48h après. La fréquence ainsi que la distribution de l'apoptose et de la prolifération des cellules des cryptes ont été relevées.

Le délai suivant les injections de DMH étant trop court, les ACF n'ont pu être observés, aucun critère de jugement n'était donc disponible pour notre étude.

Expérience 2

Cette étude a été menée sur 28 rats mâles Wistar, répartis de façon aléatoire en 4 groupes identiques à la première expérience. Les animaux des groupes correspondant reçurent 3 injections sous-cutanées à 7 jours d'intervalle de la même solution de DMH aux mêmes doses. Après chaque injection, les animaux ont été nourris pendant 48h avec le régime expérimental, puis avec un régime de base correspondant à celui distribué aux groupes G1 et G3, jusqu'à l'injection suivante. Après la dernière injection, les animaux furent nourris pendant 18 semaines au régime de base. Le nombre de cryptes ainsi que les ACF ont été dénombrés, mais uniquement au niveau du colon distal. Pour les mêmes raisons que précédemment (Kohno 2000), nous ne pourrions exploiter cette expérience.

2.10. Lindner 1991

Cette étude [99] a été réalisée sur des souris Swiss-Webster, répartis aléatoirement en 4 groupes :

G1 : 15,7% de suif de bœuf

G2 : 15,7% d'huile de carthame

G3 : 15,7% d'huile de poisson

G4 : 0% de graisse

Après 4 semaines de régime, la moitié des individus de chaque groupe reçu une injection sous-cutanée de DMH à 20mg/kg une fois par semaine pendant 11 semaines, au bout desquelles ils furent sacrifiés.

Les résultats relevés nous concernant sont l'incidence et la multiplicité des adénomes et adénocarcinomes. Seulement, aucun écart type n'est disponible, et l'incidence est donnée séparément pour les adénomes et adénocarcinomes, valeurs non additionnables. De plus le sexe des souris utilisées n'est pas précisé.

2.11. Reddy 2001

La source d'acide gras Omega 3 étudiée ici est l'huile de Menhaden. Cette étude [100] a été menée sur 360 rats mâles F344. Ils ont été nourris de 5 semaines à 8 semaines d'âge au régime AIN-76A. Les animaux correspondant reçurent une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg lors des semaines 7 et 8. 1 jour après la seconde injection, ils ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes et nourris comme tel :

G1 : 5% d'huile de maïs

G2 : 3,2% de suif de bœuf+2% de lard+2,4%de matière grasse de beurre+6%d'huile de soja hydrogénée+5,4% d'huile de maïs+1% d'huile d'arachide

G3 : 17% d'huile de poisson + 3% d'huile de maïs

Acides gras ω3 et ω6	G2	G3
Acides gras Omega 3	-	32%
Acides gras Omega 6	28%	8%

Le mélange de graisses distribué au groupe 2 a été réalisé de manière à simuler le régime alimentaire nord américain. Les euthanasies ont eu lieu de manière non simultanée, à 8, 23 et 38 semaines après la seconde injection.

Cette étude se révélait très intéressante, mais il est impossible de connaître de manière certaine le nombre de rat ayant servi à la comptabilisation des résultats donnés. Il est donc impossible d'en extraire les données.

2.12. Reddy 2005

La source d'acide gras Omega 3 utilisée provient d'huile de Menhaden. Le régime de base utilisé pour cette expérience [101] est le AIN-76A (Protéines : 18% ; MG : 5% ; Glucides : 66,4%). Les régimes ont été ajustés de façon à ce que chacun fournisse la même quantité de calories, protéines, vitamines, minéraux et fibres. Deux régimes expérimentaux ont été utilisés : HFML, High-fat mixed lipid et HFFO, High-fat fish oil, dont la composition en graisse figure ci-dessous :

Source de graisse	HFML	HFFO
Suif de Bœuf	16%	8%
Lard	10%	5%
MG de beurre	12%	6%
Huile de soja hydrogénée	30%	15%
Huile d'arachide	5%	2,5%
Huile de maïs	27%	13,5%
Huile de poisson	-	50%

L'expérience s'est déroulée sur 230 rats mâles F344. Ils ont été répartis par poids dans les différents groupes expérimentaux puis nourris au régime de base pendant 2 semaines. Ils reçurent ensuite une injection sous-cutanée d'azoxyméthane à 15mg/kg une fois par semaine pendant deux semaines. Un jour après la seconde injection, ils commencèrent les régimes expérimentaux, jusqu'à la fin de l'étude, c'est-à-dire 26 semaines plus tard. Ils étaient répartis en 8 groupes :

G1 : HFML

G2 : HFML + 1000ppm celecoxib

G3 : HFML + 500ppm celecoxib

G4 : HFML + 250ppm celecoxib

G5 : HFFO

G6 : HFFO + 1000ppm celecoxib

G7 : HFFO + 500ppm celecoxib

G8 : HFFO + 250ppm celecoxib

La localisation et le nombre de tumeurs ont été évalués à l'aide d'un microscope à dissection. Les tumeurs d'un diamètre supérieur à 0,5cm ont été examinées histopathologiquement.

Dans cet article, le seul souci réside au niveau d'une incertitude concernant les données relevées. En effet, dans la totalité du texte, les auteurs parlent de « tumeurs », concernant les résultats donnés (incidence, multiplicité). Seulement, au niveau des graphiques, on peut lire dans la légende « pourcentage de rats atteints d'adénocarcinomes coliques » et « nombre d'adénocarcinomes coliques par rat ». Dans le doute, nous avons choisi d'exclure cet article de notre étude.

2.13. Paulsen 1998

Expérience 2 [82] :

Les rats reçurent ici trois injections sous-cutanées de DMH à 20mg/kg pendant la semaine 1. Ils ont ensuite été séparés en 4 groupes de régime expérimentaux comparables à ceux de l'expérience 1, décrite dans les études incluses. Ils ont été sacrifiés à la fin de la 22^{ème} semaine d'expérimentation.

Pour cette expérience, l'incidence tumorale ainsi que le nombre d'ACF n'ont été relevés que sur 4 rats de chaque groupe, ce qui est insuffisant pour inclure ces valeurs à notre méta-analyse.

2.14. Takahashi

Les études qui suivent sont toutes du même auteur. Elles ont été exclues de la méta-analyse car l'administration des Omega 3 se fait par gavage intra-gastrique, et le

groupe témoin reçoit une solution saline. Les régimes alimentaires ne sont donc pas comparables.

1.1.1. Takahashi 1993

Les auteurs ont voulu étudier ici l'effet de l'acide docohexaénoïque (DHA) purifié sur la carcinogénèse colique chimio-induite. Leur solution d'éthyl ester purifié contenait plus de 97% de DHA et moins de 3% d'acide éicosapentaénoïque (EPA). L'expérience [102] a été réalisée sur des rats mâles Fisher F344. Deux expériences sont décrites dans cet article :

Expérience 1 :

57 individus ont été répartis en deux groupes et traités par une solution de DMH à 20mg/kg trois fois à trois jours d'intervalle. L'un des groupes reçu par gavage intragastrique 0,7mL de la solution de DHA, 5 fois par semaine, et l'autre groupe 0,7mL de solution saline. Un tiers de chaque groupe fut sacrifié après 4 semaines de traitement, un tiers après 8 semaines et un tiers après 12 semaines. L'incidence tumorale, ainsi que le nombre d'ACF et de cryptes aberrantes ont été relevés et inclus à notre méta-analyse :

Takahashi 1993 1a : Comparaison de G1 et G2 à 4 semaines

Takahashi 1993 1b : Comparaison de G1 et G2 à 8 semaines

Takahashi 1993 1c : Comparaison de G1 et G2 à 12 semaines

Expérience 2 :

40 rats ont été répartis en quatre groupes : A, B, C et D. Ils reçurent tous le même traitement carcinogène que dans l'expérience 1. Le jour avant le premier traitement carcinogène, chaque, les individus du groupe A et B reçurent 0,7mL de solution saline, et les groupes C et D reçurent 0,7mL de la solution de DHA précédemment citée, 5 fois par semaine, jusqu'à la fin du traitement carcinogène. Ensuite, les groupes B et C ont inversé leur traitement solution saline/DHA. Tous les animaux ont été sacrifiés 4 semaines après le premier traitement carcinogène. L'incidence tumorale, ainsi que le nombre d'ACF et de cryptes aberrantes ont été relevés et inclus à notre méta-analyse :

Takahashi 1993 2 : Comparaison de A et D

1.1.2. Takahashi 1994

Cette expérience [103] est très comparable à celle publiée par les mêmes auteurs en 1993. La source d'Omega 3 utilisée est une solution de DHA aux mêmes propriétés. Les protocoles ont été subis par des rats mâles F344 répartis en 4 groupes :

G1 : AOM + 0,7mL de solution saline

G2 : AOM + 0,7mL de DHA

G3 : 0,7mL de solution saline

G4 : 0,7mL de DHA

Le traitement carcinogène a été effectué par une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg/ semaines pendant 2 semaines. 10 animaux de chaque groupe ayant reçu le traitement carcinogène ont été sacrifiés à 4 et 12 semaines, et les animaux restant à 36 semaines. L'incidence tumorale, le nombre d'ACF ainsi que de cryptes aberrantes ont été relevés. Nous inclurons donc cette expérience en 3 études :

Takahashi 1994 1 : Comparaison de G1 et G2 à 4 semaines

Takahashi 1994 2 : Comparaison de G1 et G2 à 12 semaines

Takahashi 1994 3 : Comparaison de G1 et G2 à 36 semaines

1.1.3. Takahashi, juillet 1997

Cette expérience [104] a été menée sur 72 rats mâles F344 âgés de 6 semaines au début du protocole. Tous reçurent une injection sous-cutanée d'AOM à 15mg/kg une fois par semaine pendant deux semaines. Un jour avant le premier traitement AOM, ils reçurent chacun 5 fois par semaine 1mL de DHA ou d'eau selon que l'individu appartenait au groupe témoin ou au groupe Omega 3. 9 rats en ont reçu pendant 4 semaines, 9 rats pendant 12 semaines et 54 rats pendant 36 semaines.

G1 : eau pendant 4 semaines

G2 : DHA pendant 4 semaines

G3 : eau pendant 12 semaines

G4 : DHA pendant 12 semaines

G5 : eau pendant 36 semaines

G6 : DHA pendant 36 semaines

L'incidence tumorale, le nombre d'ACF, de cryptes aberrantes, et d'ACF contenant au moins 4 cryptes aberrantes ont été relevés et inclus à notre travail :

Takahashi juil 1997 1 : Comparaison de G1 et G2

Takahashi juil 1997 2 : Comparaison de G3 et G4

Takahashi juil 1997 3 : Comparaison de G5 et G6

1.1.4. Takahashi, octobre 1997

Cette étude [105] a été menée sur des rats mâles F344 âgés de 6 semaines d'âge lors du lancement de l'expérience. Le carcinogène utilisé est le PhIP qui fut administré aux rats par gavage, à raison de 5mL/kg d'une solution de 15mg/mL, ce qui fait 75mg/kg, 10 fois au total : une fois par jour du jour 1 au jour 5, puis du jour 8 au jour 12. Les rats reçurent également, 5 fois par semaine, 4h avant l'administration du carcinogène, 1mL de DHA ou d'eau, selon qu'ils appartenaient au groupe témoin ou Omega 3, pendant 4 ou 12 semaines :

G1 : eau pendant 4 semaines
G2 : DHA pendant 4 semaines
G3 : eau pendant 12 semaines
G4 : DHA pendant 12 semaines

L'incidence tumorale, le nombre d'ACF et de cryptes aberrantes ont été relevés et inclus à notre méta-analyse :

Takahashi octobre 1997 1 : Comparaison de G1 et G2

Takahashi octobre 1997 2 : Comparaison de G3 et G4

3. Bilan des données recueillies

Au total, nous aurons pu retenir 28 articles sur les 46 sélectionnés à la lecture du résumé. Nous avons extrait 48 études de ces articles, dont les données sont détaillées ci-après.

3.1. Critères de jugement

L'incidence des tumeurs est disponible pour 29 études sur les 48 extraites, et cela concerne au total 1218 animaux. 18 études ont utilisé la multiplicité comme critère de jugement, sur 928 animaux en tout. Les cryptes aberrantes ont été dénombrées dans 14 études (232 animaux) et les ACF dans 23 études (363 animaux). 8 études seulement sur les 48 ont intégré à leurs résultats le dénombrement des gros ACF.

Les animaux ont été sacrifiés 48h à 38 semaines après la dernière administration du traitement carcinogène.

3.2. Animaux

Dans les études retenues et incluses à notre méta-analyse, le rat est la seule espèce animale rencontrée. 32 études ont préféré la race Fischer F344, de loin la plus représentée. Ensuite on trouve le rat Sprague Dawley, utilisé dans 12 études. La race Wistar est présente dans 3 études et la race Donryu dans une seule étude.

Quasiment la totalité des études ont utilisé des mâles, puisque seules deux études, des mêmes auteurs (Narisawa 1991 et 1994), ont réalisé leurs expériences sur des femelles, de l'espèce F344. Les protocoles commençaient généralement dès le sevrage.

3.3. Régimes alimentaires

La teneur en matière grasse des régimes alimentaires est répartie de façon relativement homogène entre 2,5 et 25%.

La teneur en protéines reste principalement aux alentours de 18% pour la plupart des études (31 études), mais peut varier de 13 à 25% tout de même selon les auteurs.

La teneur en glucides peut aller de 51 à 73% selon les protocoles, mais la grande majorité des études utilisent des régimes avec un taux proche de 66%.

Certaines études n'ont pas précisé ces valeurs.

3.4. Acides gras Omega 3

On peut distinguer de façon générale deux types de sources d'acides gras Omega 3 utilisées dans les articles inclus : les sources contenant majoritairement de l'acide α -linoléique, et celles contenant essentiellement du DHA et de l'EPA. Les premières correspondent généralement aux végétaux terrestres, tels le colza, le lin, les pépins de grenade, ou encore des extraits purifiés d'ALA. Ces sources alimentaires représentent 19 études. Les études restantes ont utilisé des sources alimentaires marines, comme l'huile de thon, de menhaden ou l'huile de micro-algue. Ces aliments sont particulièrement riches en EPA et DHA.

En ce qui concerne la période de distribution des régimes alimentaires, on retrouve principalement trois schémas : une distribution avant, pendant et après le traitement carcinogène (19 études), une distribution seulement après le traitement carcinogène (13 études), ou encore une distribution pendant et après (13 études). 2 études ont distribué les régimes expérimentaux uniquement pendant la période de traitement carcinogène. Lorsque les régimes alimentaires sont suivis avant et pendant le traitement carcinogène, nous pouvons considérer que les auteurs s'intéressent à la phase d'initiation du cancer, alors que lorsque les régimes sont distribués après, quelque soit la période de commencement, c'est que c'est le rôle anti-promoteur qui est observé.

La teneur de l'aliment expérimental en acide gras Omega 3 varie de 2,5 à 22,5%, la majorité de ces aliments contenant en moyenne 10 à 18% de n-3.

3.5. Carcinogènes

Seul les études de Narisawa ont effectuées un traitement carcinogène avec du MNU. La très grande majorité des études ont utilisés l'AOM (40 études), et le reste des études du DMH (6 études).

Les doses totales d'AOM injectées vont de 15 (1 injection à 15mg/kg) à 814mg/kg (11 injections à 7,5mg/kg à une semaine d'intervalle). Les doses de DMH sont moins variées et s'étalent de 80 à 180 mg/kg avec des doses hebdomadaires allant de 20 à 80mg/kg.

40 études ont administré le carcinogène par voie sous-cutanée. 4 études seulement ont utilisées la voie intra-péritonéales, 2 études la voie intramusculaire et 2 études la voie intra-rectale.

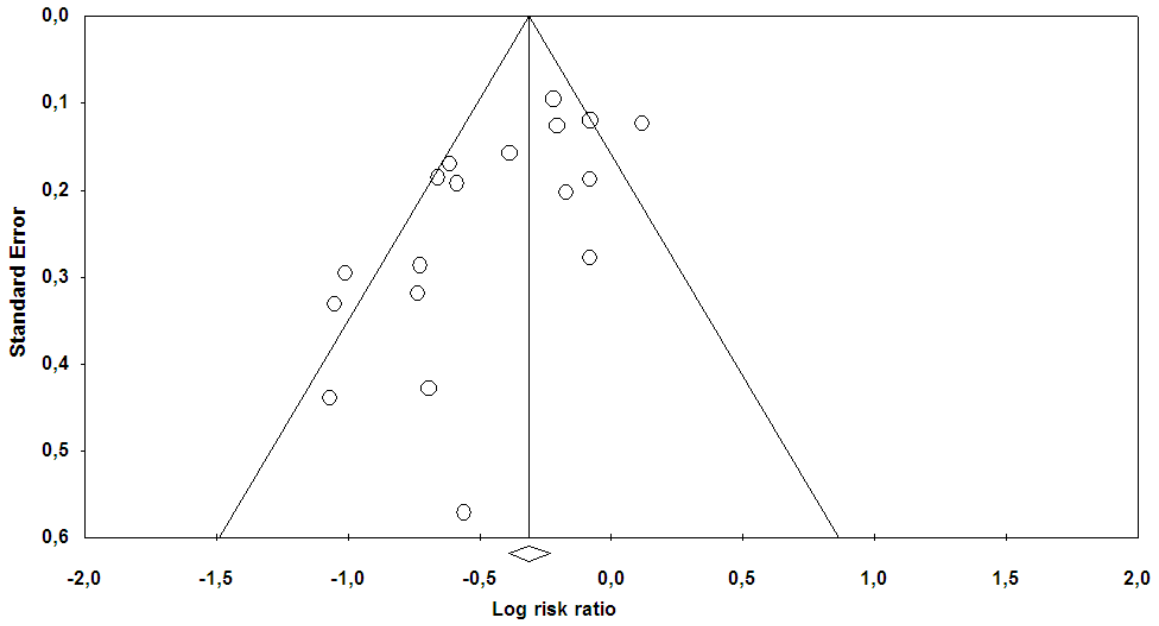


Figure 5 : Funnel plot pour le critère incidence tumorale

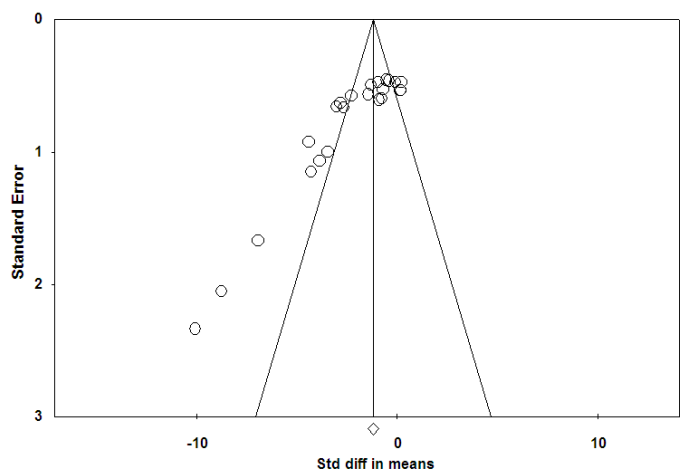
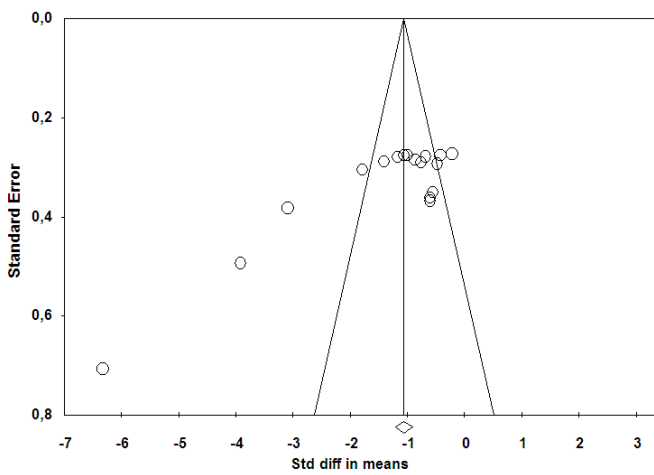


Figure 6 : Funnel plot pour le critère multiplicité tumorale (à gauche), pour le critère ACF (à droite)

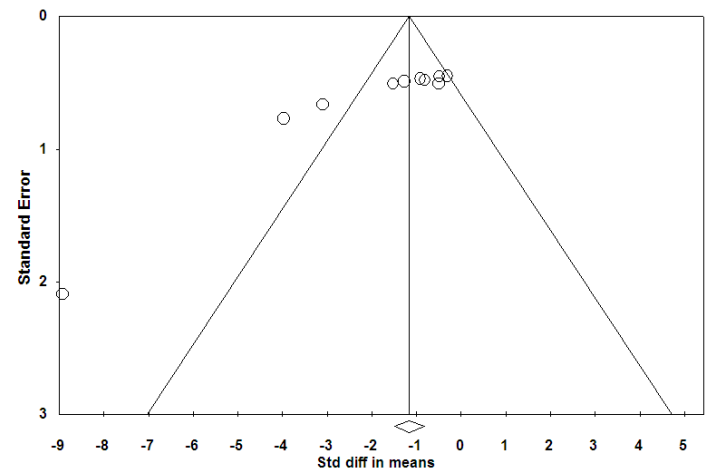
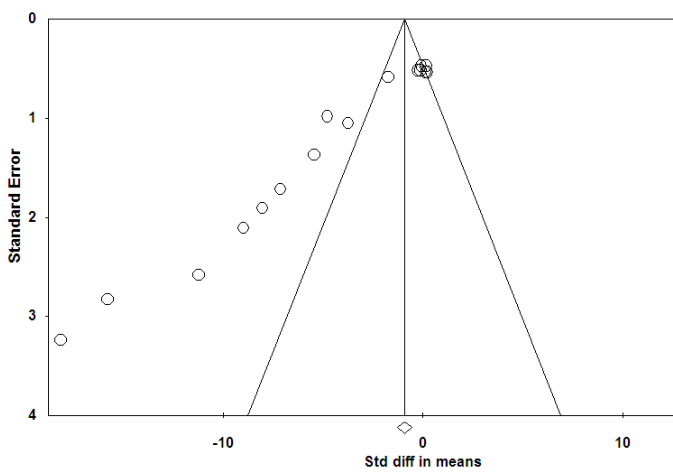


Figure 7 : Funnel plot pour le critère nombre de cryptes par colon (à gauche) et nombre de gros

Résultats

1. Vérification du biais de publication

Par définition, une méta-analyse doit regrouper tous les essais réalisés dans le domaine concerné. Le souci réside dans le fait qu'il existe des essais qui ont été réalisés, sans qu'ils soient publiés par la suite. En effet, d'une manière générale, les essais ont une probabilité plus élevée d'être publiés si le résultat de leurs expériences est significatif, voire positif. Ce fait implique une sélection des données publiées, et ainsi l'introduction d'un biais, que l'on nomme biais de publication.

1.1. Utilisation des Funnel plot

Pour évaluer son importance, il est possible d'utiliser un type de graphique : le Funnel plot. Son axe vertical correspond à la précision de l'estimation de l'effet du traitement, évaluée selon l'erreur standard : plus celle-ci est faible, plus l'étude est précise, et donc plus elle se placera dans le haut du graphique. L'axe horizontal représente l'effet du traitement. La ligne verticale correspond à l'estimation de l'effet moyen pour la méta-analyse. Moins une étude est précise (groupes de taille faible), plus elle sera soumise au hasard et donc dispersée autour de l'estimation de l'effet moyen. Le biais de publication est mis en évidence lorsqu'une asymétrie est présente, généralement avec une absence d'études sous-estimant l'effet. L'axe vertical du losange situé sous la ligne horizontale représente le log du risque relatif pour la figure 1, et la moyenne standardisée pour les autres figures. L'intervalle de confiance à 95% est représenté par les deux pointes du losange.

Les figures 4 à 6 représentent les Funnel plot pour chacun des 5 critères choisis pour notre méta-analyse. Dans notre cas, sur les 5 critères de jugement retenus, nous pouvons constater une asymétrie relativement marquée pour chacun d'entre eux. Deux interprétations sont donc possibles. La première, la plus probable, est qu'il existe bel et bien un biais de publication sur les études ayant testé les acides gras Omega 3 et intégrant notre protocole. La deuxième interprétation possible, est le fait que l'effet est supposé être distribué selon une loi normale, il se peut donc que les études réalisées jusque là montrent une surestimation de l'effet, mais de manière totalement aléatoire.

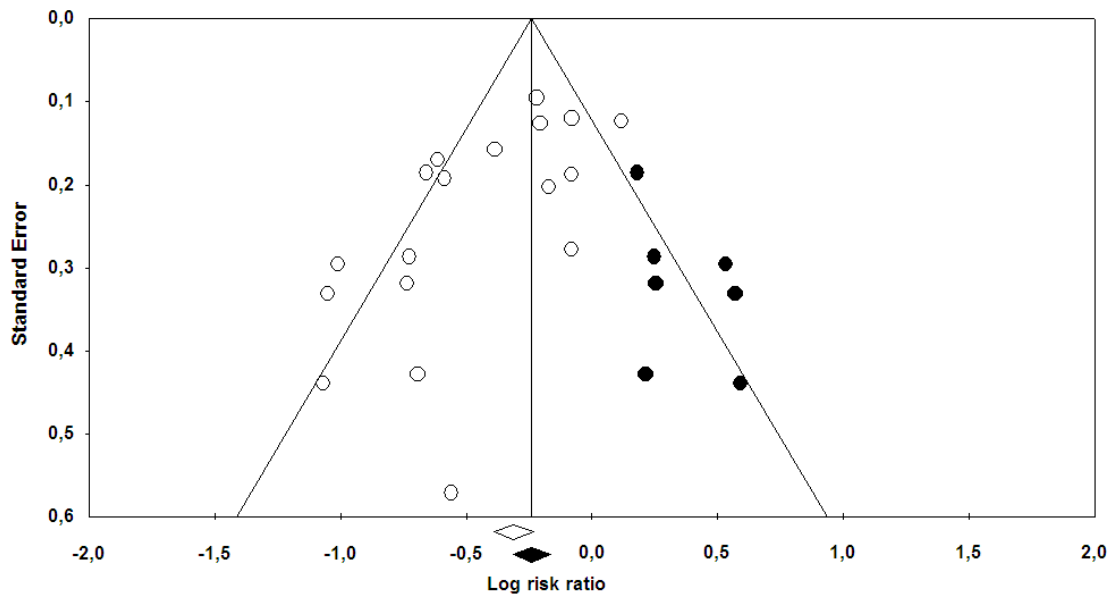


Figure 8 : Funnel plot « corrigé » pour le critère incidence tumorale

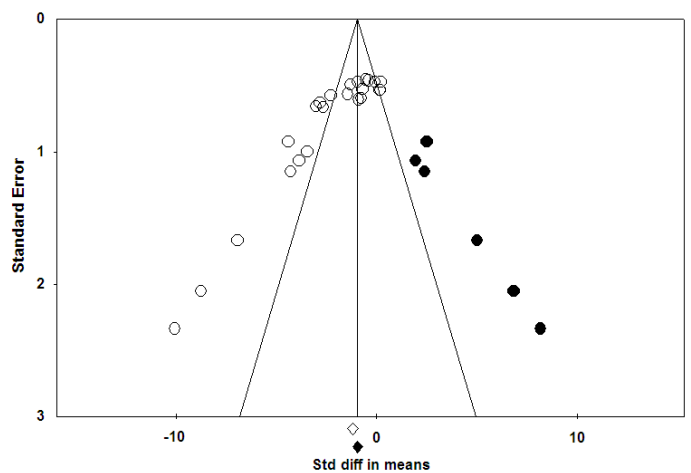
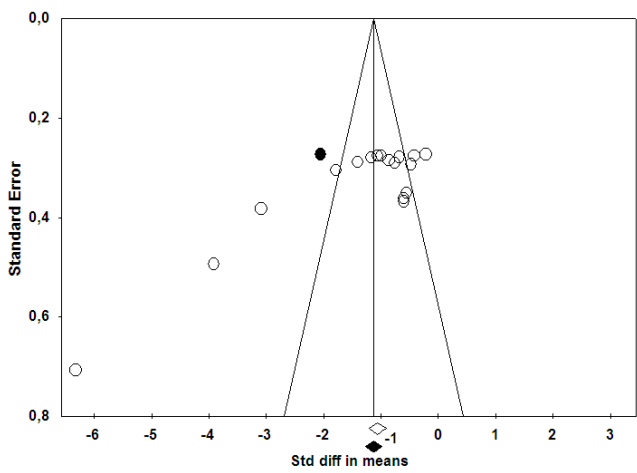


Figure 9: Funnel plot pour le critère multiplicité tumorale (à gauche), pour le critère ACF (à droite)

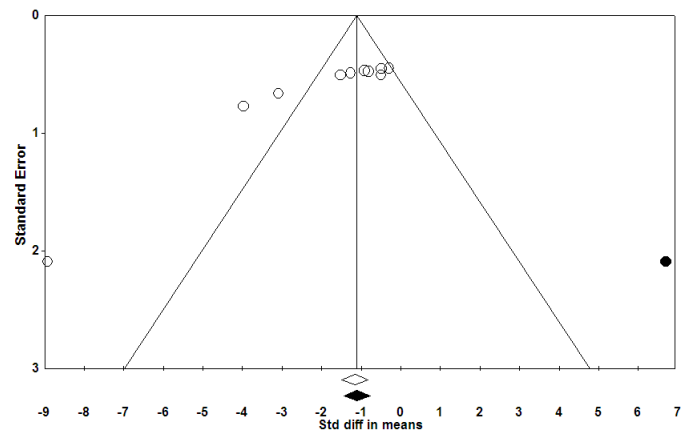
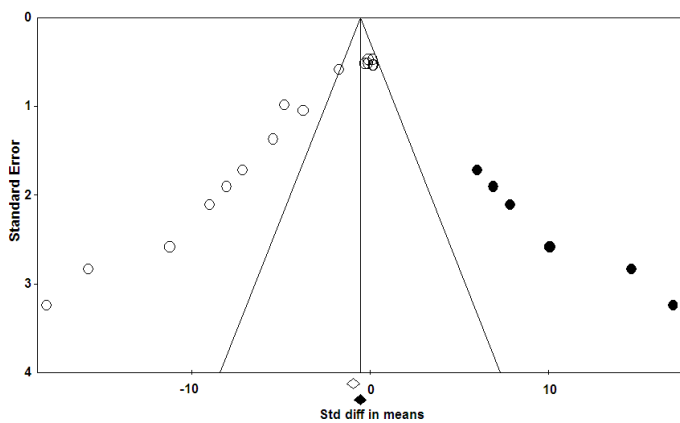


Figure 10 : Funnel plot corrigé pour le critère nombre de cryptes par colon (à gauche) et nombre de gros ACF

1.2. Correction du biais de publication

L'hypothèse de l'existence d'un biais étant la plus probable, nous allons faire en sorte de palier à ce biais, de façon à évaluer si dans ces conditions, l'estimation de l'effet est modifiée. La meilleure méthode consiste à rechercher les résultats d'études non publiées par divers moyens, en menant des enquêtes auprès d'experts, en analysant des posters ou abstracts provenant de congrès. Encore faut-il avoir accès à des données dont la validité puisse être certifiée.

Un autre procédé de « correction » existant est la méthode « Trim and fill » [60], [61]. Cet algorithme permet d'évaluer le nombre d'« études manquantes » à l'obtention d'un résultat s'approchant au maximum de la réalité. Les résultats de ces études « manquantes » dans l'image en miroir sont ensuite calculés comme étant strictement opposés à ceux des publications identifiées et une nouvelle sommation des résultats ainsi obtenus peut être faite.

Sur les figures 7 à 9, nous pouvons voir l'ensemble des graphiques corrigés. Pour les critères de jugement incidence tumorale, ACF, et nombre de cryptes, on constate que la méthode permet d'obtenir une image globale symétrique. Étonnamment, pour le critère multiplicité tumorale, l'algorithme a considéré que les données manquantes se situaient plutôt du côté favorisant les acides gras Omega 3. Cela est très probablement dû au fait que les études montrant un effet non significatif voire négatif des Omega 3 sont relativement nombreuses et précises, puisque toutes concentrées au niveau d'une erreur standard correspondant à une valeur de 0,25. Leur poids est donc suffisamment important pour considérer que le biais de publication est, pour ce critère, quasiment absent. Enfin, pour le critère de jugement gros ACF, une seule étude a été jugée « manquante ».

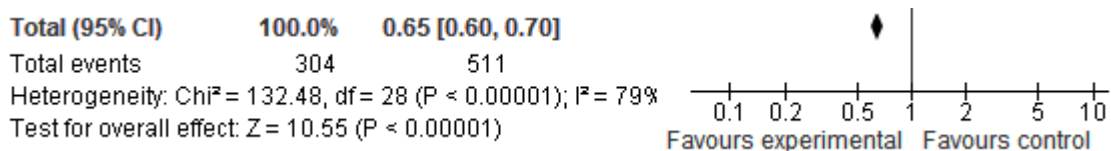
Nous pouvons constater que la valeur 0 n'appartient pas à l'intervalle de confiance de l'estimation des effets.

2. Méta-analyse globale utilisant un effet fixe

Nous avons réalisé dans un premier temps une méta-analyse globale en utilisant un modèle fixe, c'est-à-dire que l'on considère que l'effet du traitement que l'on cherche à estimer, est le même dans toutes les études. Pour calculer cette estimation, Revman® utilise la méthode de la variance inverse. Dans ce cas, le poids attribué à chaque étude est l'inverse de la variance de l'effet estimé. Ainsi les études réalisées sur un plus grand nombre d'individus, ont des erreurs standard plus réduites, et ont donc plus de poids que les petites études. L'intérêt de ce modèle est d'avoir une estimation la plus précise possible de l'effet du traitement.

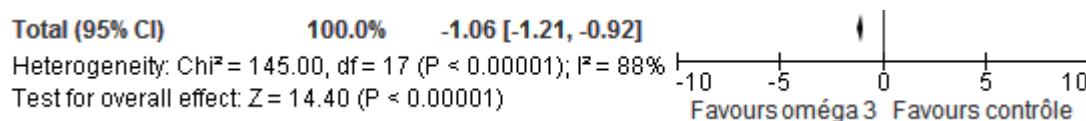
L'hypothèse d'homogénéité est l'hypothèse selon laquelle les différents essais estimeraient le même effet standardisé. L'hypothèse nulle correspond à une égalité des effets standardisés dans toutes les études. On rejette en général cette hypothèse lorsque la probabilité p d'obtenir, sous l'hypothèse nulle, un écart égal ou supérieur à celui obtenu entre le tableau théorique et le tableau de contingence, est inférieure à 5%. Si l'hypothèse d'homogénéité est rejetée, cela signifie que les essais n'estiment pas le même paramètre, et donc qu'il n'est pas raisonnable de les combiner. Revman® utilise également un autre test d'homogénéité, décrivant le pourcentage I de la variabilité due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Ainsi une valeur supérieure à 50% est généralement considérée comme traduisant une hétérogénéité substantielle.

Incidence tumorale :



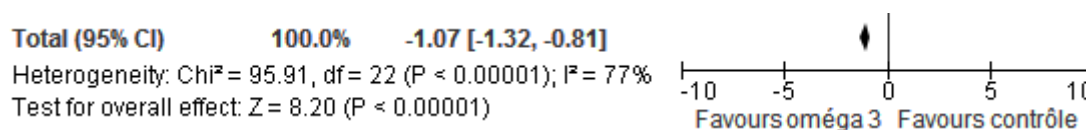
L'hypothèse d'hétérogénéité est ici rejetée, p étant inférieure à 0,00001, et I valant 79%.

Multiplicité tumorale :



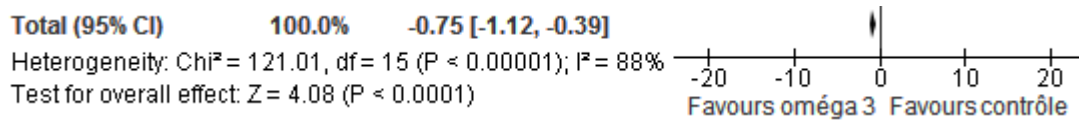
L'hypothèse d'homogénéité est également rejetée, le p accompagnant le test du Chi-2 étant toujours inférieur à 0,00001, et I étant de 88%.

Nombre d'ACF :



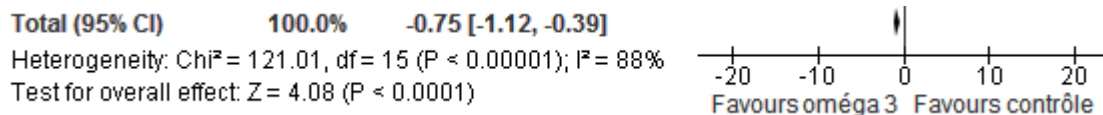
L'hypothèse d'homogénéité est également rejetée, le p accompagnant le test du Chi-2 étant toujours inférieur à 0,00001, et I étant de 77%.

Nombre de cryptes



L'hypothèse d'homogénéité est également rejetée, le p accompagnant le test du Chi-2 étant à peine plus élevé que pour les autres critères de jugement, puisqu'il est ici inférieur à 0,00001. I quant à lui reste élevé, avec une valeur de 88%.

Nombre de gros ACF



L'hypothèse d'homogénéité est également rejetée, p et I ayant les mêmes valeurs que pour le critère cryptes aberrantes.

Conclusion sur l'utilisation du modèle fixe

L'hypothèse d'homogénéité ayant été rejetée pour tous les critères, il semble que le modèle fixe ne soit pas le meilleur modèle pour notre méta-analyse. Ceci n'est pas surprenant, du fait de la variabilité importante de nombreux facteurs. Ceux-ci ont forcément une action sur l'effet du traitement, qui diffère donc selon les études.

Le modèle aléatoire, contrairement au modèle fixe, part du principe que l'effet du traitement n'est pas le même dans toutes les études, mais que celui-ci suit une loi normale. La méthode la plus simple à utiliser est la méthode de Der Simonian et Laird. L'erreur standard de l'effet estimé pour chaque étude, est ajustée à partir des effets estimés et des erreurs standards de l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse. Ce modèle permet d'avoir une idée de l'effet moyen du traitement, et non de la meilleure estimation de cet effet, objectif du modèle fixe. On obtient en général un intervalle de confiance plus important.

3. Méta-analyse globale utilisant un modèle aléatoire

3.1. Critère de jugement incidence tumorale

On remarque tout d'abord que le modèle aléatoire ne supprime pas l'hétérogénéité, et ne permet pas non plus de l'expliquer, le p ayant la même valeur qu'en utilisant un modèle fixe.

Le risque relatif calculé est ici de 0,73 avec un intervalle de confiance de [0,63 ; 0,84], ce qui correspondrait à un effet plus important que pour le modèle fixe (0,65), mais l'intervalle de confiance ici englobe l'intervalle de confiance du résultat obtenu avec le modèle fixe. Nous pouvons donc considérer que le choix du modèle aléatoire n'est pas abusif, et que l'effet est représentatif d'une situation réelle.

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, avec une valeur de p de 0,0001, ce qui signifie que l'effet des acides gras Omega 3 sur l'incidence des tumeurs est statistiquement différent de zéro. Le risque relatif pour le critère incidence des tumeurs est de 0,73, ce qui signifie que l'administration des acides gras Omega 3 aux rats multiplie leur chance de développer une ou plusieurs tumeurs par 0,73, par rapport aux rats ne recevant pas d'acides gras n-3. Ainsi les acides gras Omega 3 ont un effet protecteur significatif.

Il est également intéressant de noter que sur la figure 16, 17 études sur les 29 disponibles pour ce critère, ont un résultat non significatif, alors que le résultat obtenu après méta-analyse est lui très significatif. Ceci est dû à un effet de l'augmentation de la taille totale de l'expérience, rassemblant ainsi 1218 rats.

3.2. Critère de jugement multiplicité tumorale

En revanche, l'estimation de l'effet standardisé commun diffère de celle obtenue pour le modèle fixe. En effet on obtient ici une valeur de -1,32 avec un intervalle de confiance de [-1,75 ; -0,89], alors qu'avec le modèle fixe la valeur de l'estimation de l'effet standardisé était de -1,06 [-1,21 ; -0,92].

L'effet estimé est donc plus important avec le modèle aléatoire. Cependant cet effet reste qualifié de moyen, et une fois de plus, l'intervalle de confiance obtenu avec le modèle aléatoire, englobe quasiment celui obtenu avec le modèle fixe. Il ne semble donc pas abusif d'utiliser le modèle aléatoire pour ce critère de jugement.

On note de plus que cet effet des acides gras Omega 3 sur la multiplicité tumorale est statistiquement significatif, l'hypothèse nulle du test d'association étant rejetée ($p < 0,00001$). L'hétérogénéité est également présente, nous retrouvons pour ce critère, les mêmes valeurs de p et de I qu'avec le modèle fixe.

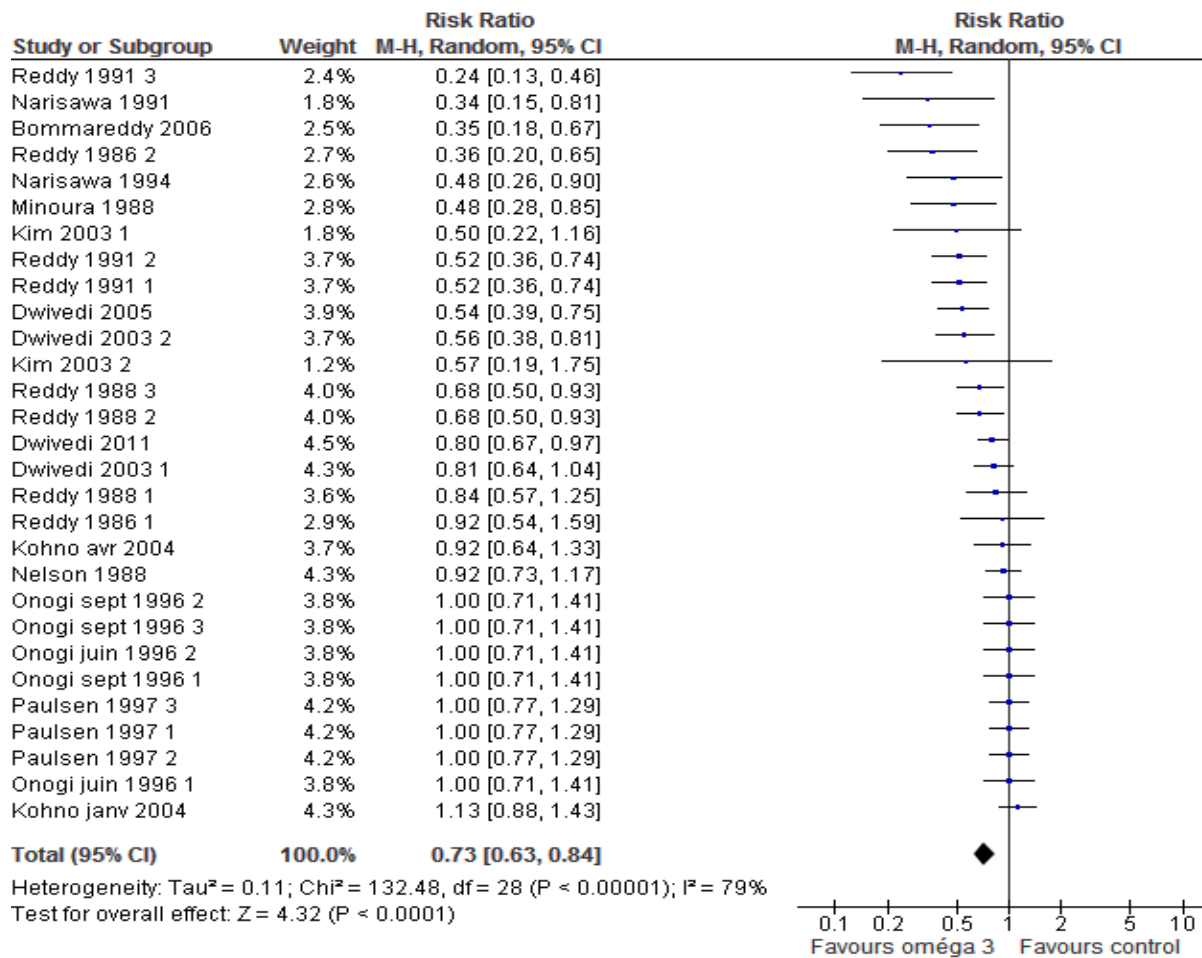


Figure 11: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire

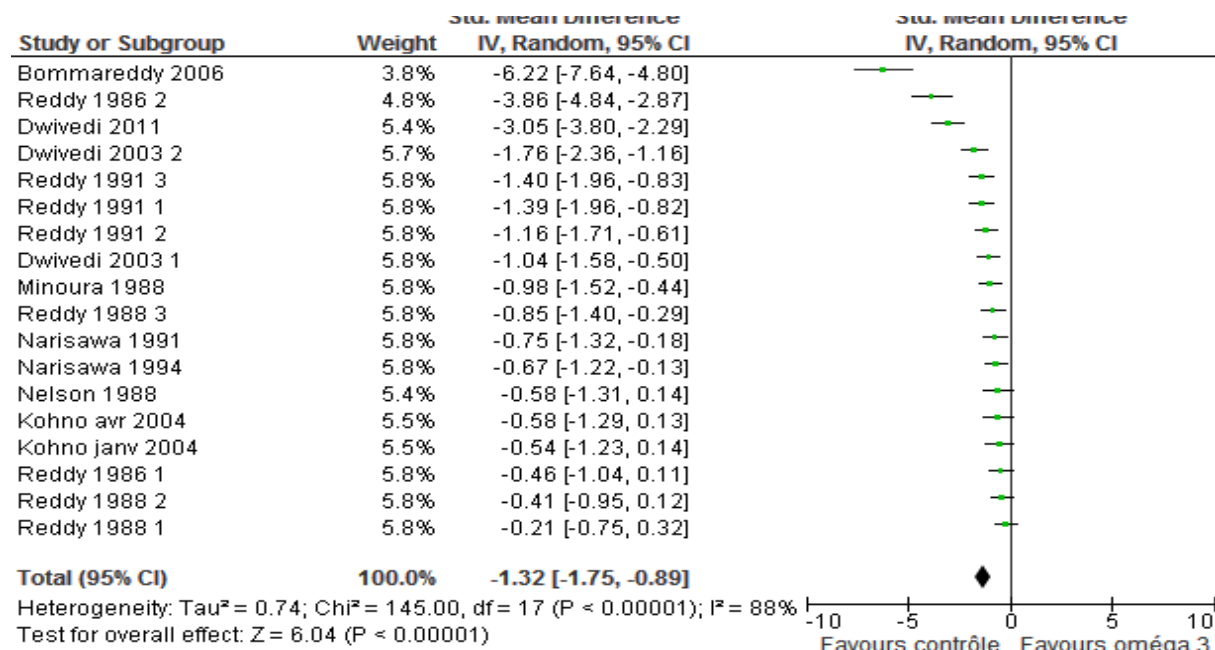


Figure 12: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire

3.3. Critère de jugement ACF

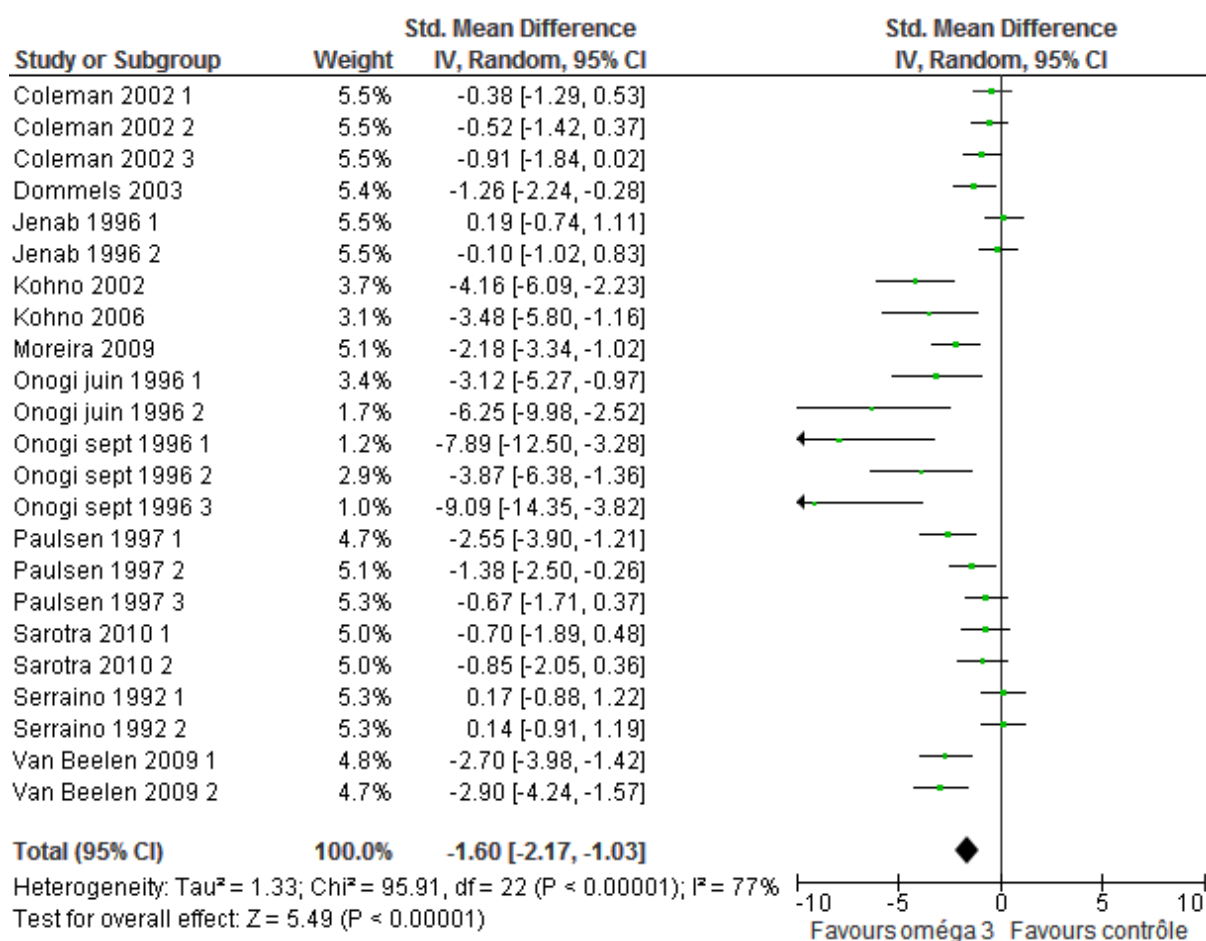


Figure 13: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire

L'hypothèse d'homogénéité reste rejetée.

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée. L'effet standardisé commun est estimé à -1,60, son intervalle de confiance à 95% étant égal à [-4,24 ; -1,57]. Cela signifie concrètement, que si on a un groupe témoin présentant en moyenne 100 ACF par individu avec un écart-type de 10 ACF, dans le groupe recevant les acides gras Omega 3, on aurait une diminution de $1,6 \times 10 = 16$ ACF. Le groupe recevant les Omega 3 aurait donc en moyenne 84 ACF.

3.4. Critère de jugement cryptes aberrantes

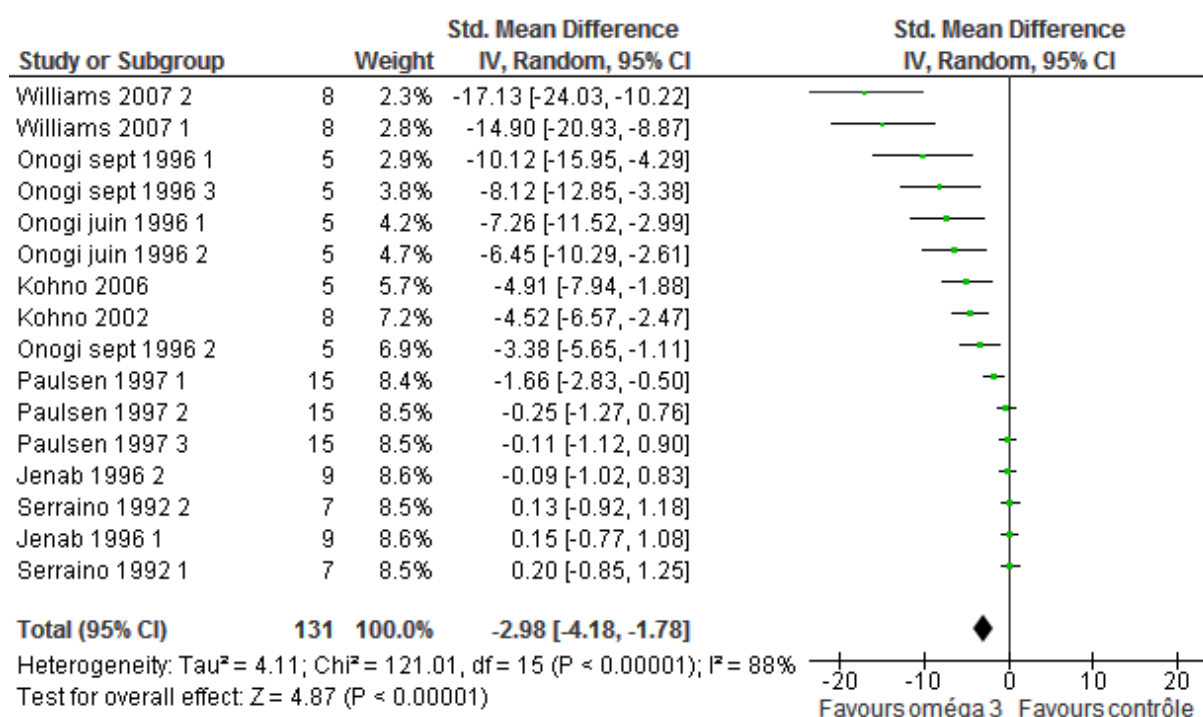


Figure 14: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire

Les mêmes conclusions que pour le critère de jugement ACF sont tirées ici, l'effet standardisé commun étant de -2,98[-4,18 ; -1,78].

3.5. Critère de jugement gros ACF

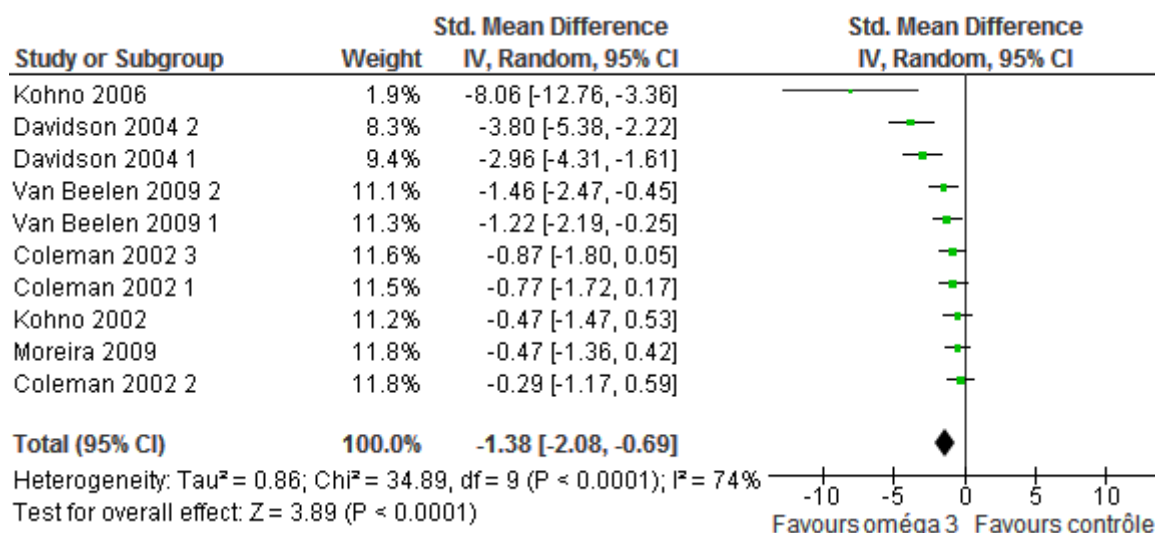


Figure 15: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire

Les mêmes conclusions que pour les critères de jugement ACF et cryptes aberrantes sont tirées ici.

On note quelques valeurs en commun en ce qui concerne l'intervalle de confiance à 95% de l'effet standardisé, mais une fois de plus, cet effet standardisé commun est surestimé avec le modèle aléatoire, par rapport au modèle fixe.

3.6. Conclusion sur les résultats de la méta-analyse globale en modèle aléatoire

Les résultats obtenus pour les cinq critères de jugement sont cohérents : dans tous les cas l'administration d'acides gras Omega 3 dans la ration alimentaires des rats, exerce un effet inhibiteur de la cancérogénèse chimio-induite significatif.

La réalisation de méta-analyses en sous-groupes devraient nous permettre d'identifier les facteurs de variation les plus importants de l'effet inhibiteur observé. Si l'un d'entre eux permet de mettre en évidence une homogénéité entre les sous-groupes, nous aurons alors mis en évidence la source d'hétérogénéité prépondérante.

4. Méta-analyses en sous-groupes, modèle aléatoire

4.1. Variable « carcinogène »

4.1.1. Nature du carcinogène

Trois sous-groupes ont été constitués pour l'étude de ce facteur de variation : « AOM », « DMH », et « MNU ».

Critère de jugement incidence tumorale

L'hypothèse d'homogénéité est retenue pour les sous-groupes « DMH » et « MNU », et rejetée pour le sous-groupe « AOM ». Cependant, ces résultats proviennent sûrement du fait que le groupe « DMH » n'est constitué que de 3 études, et le groupe « MNU » de 2 études. Le groupe « AOM » rassemble donc 25 des 30 études, il n'est donc pas surprenant que l'hétérogénéité soit conservée.

Pour le sous-groupe « AOM », l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, les acides gras Omega 3 ont un effet significatif sur l'incidence tumorale. Le risque relatif commun est 0,74 avec un intervalle de confiance de [0,64 ; 0,86]. Ces valeurs sont très proches de celles obtenues dans la méta-analyse globale pour le même critère de jugement, en modèle aléatoire également. Ceci s'explique principalement par le fait que le sous-groupe « AOM » regroupe 25 études sur les 30 utilisées précédemment.

Pour le sous-groupe « DMH », l'effet des acides gras Omega 3 n'est pas significatif. En effet, l'intervalle de confiance du risque relatif commun est égal à [0,34 ; 1,42]. L'intervalle étant trop étendu, nous ne pouvons conclure sur l'effet. Ce sous-groupe ne rassemblant que 3 études, il est tout à fait normal de constater que l'effet n'est pas significatif. En effet la méta-analyse ne regroupe alors que peu de rats, et la puissance du

test devient nettement plus faible que dans la méta-analyse totale. L'effet est donc bien moins mis en évidence.

On ne peut donc pas conclure sur l'importance du facteur de variabilité « Nature du carcinogène » à l'issue de cette analyse.

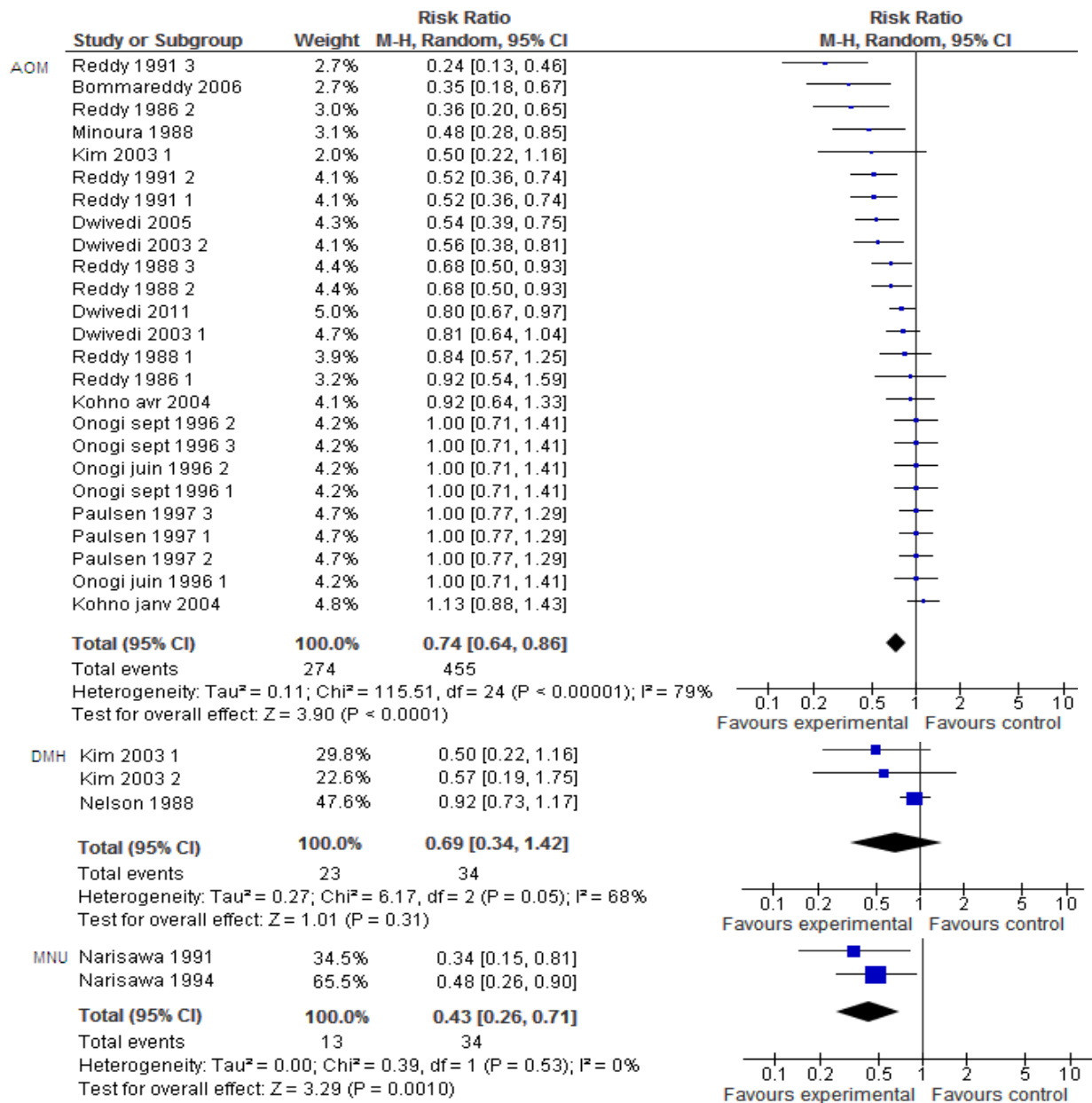


Figure 16: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction du carcinogène utilisé

Critère de jugement multiplicité tumorale

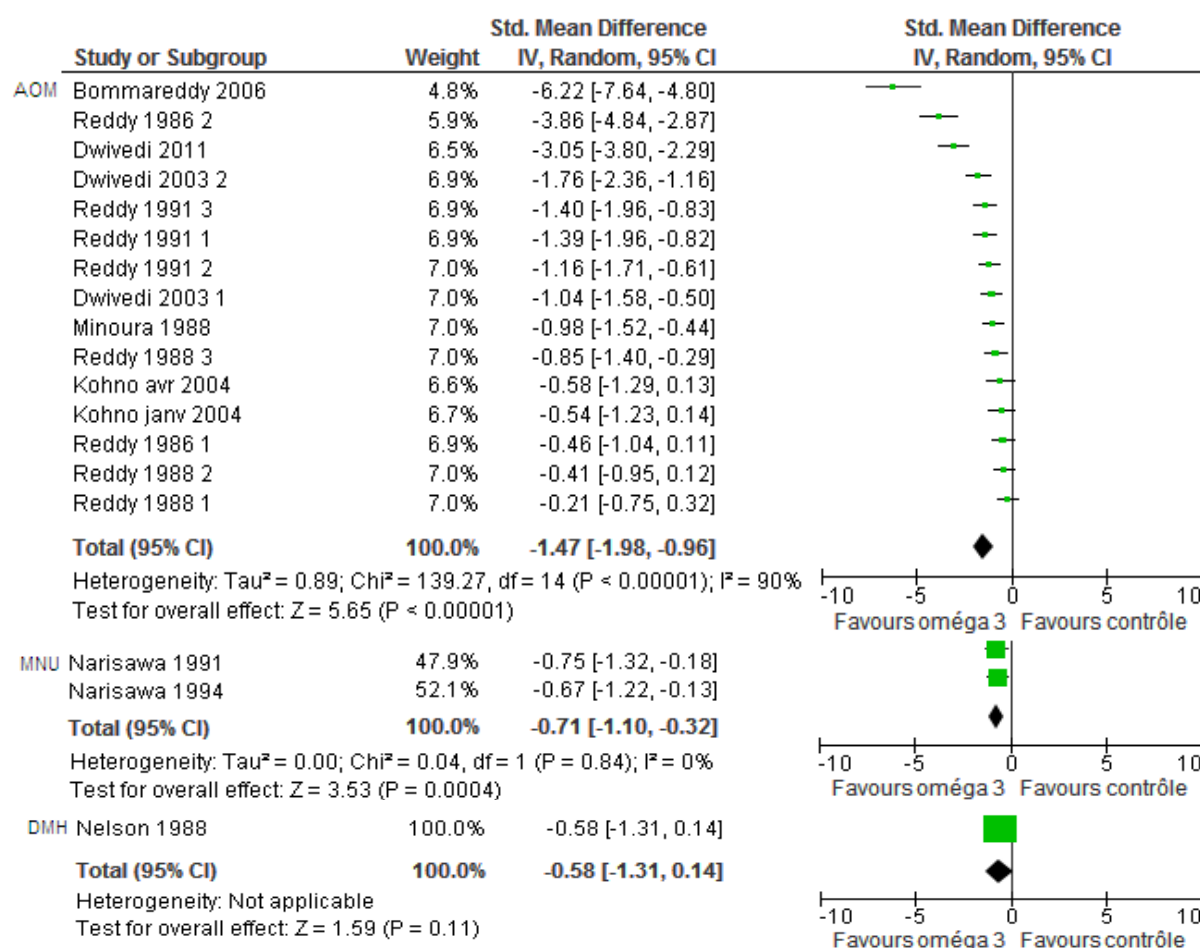


Figure 17: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction du carcinogène utilisé

On constate une fois de plus une hétérogénéité au sein du sous-groupe « AOM », ce qui ne surprend pas du fait que ce sous-groupe rassemble une fois de plus la majorité des études (15 sur 18). L'effet des acides gras Omega 3 est significatif (ES=-1,47 [-1,98 ; -0,96]), et très proche de l'estimation obtenue dans la méta-analyse globale en mode aléatoire.

L'hypothèse d'homogénéité est retenue pour le sous-groupe « MNU », mais n'étant composé que de deux études, de plus publiées par les mêmes auteurs, ceci n'est pas surprenant. L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée ici également, les acides gras exercent un effet significatif (ES=-0,71 [-1,10 ; -0,32]).

Le sous-groupe DMH n'est composé que d'une seule étude, le test d'hétérogénéité n'a donc pas lieu d'être. L'effet des acides gras Omega 3 est significatif, avec un effet moyen standardisé de -0,58 et un intervalle de confiance égal à [-1,31 ; 0,14].

On ne peut donc pas non plus tirer de conclusion sur l'importance du facteur « Nature du carcinogène utilisé », l'effet obtenu pour le sous-groupe « AOM » étant quasi

identique à celui obtenu dans la méta-analyse globale, et l'hétérogénéité étant conservée.

Critère de jugement ACF

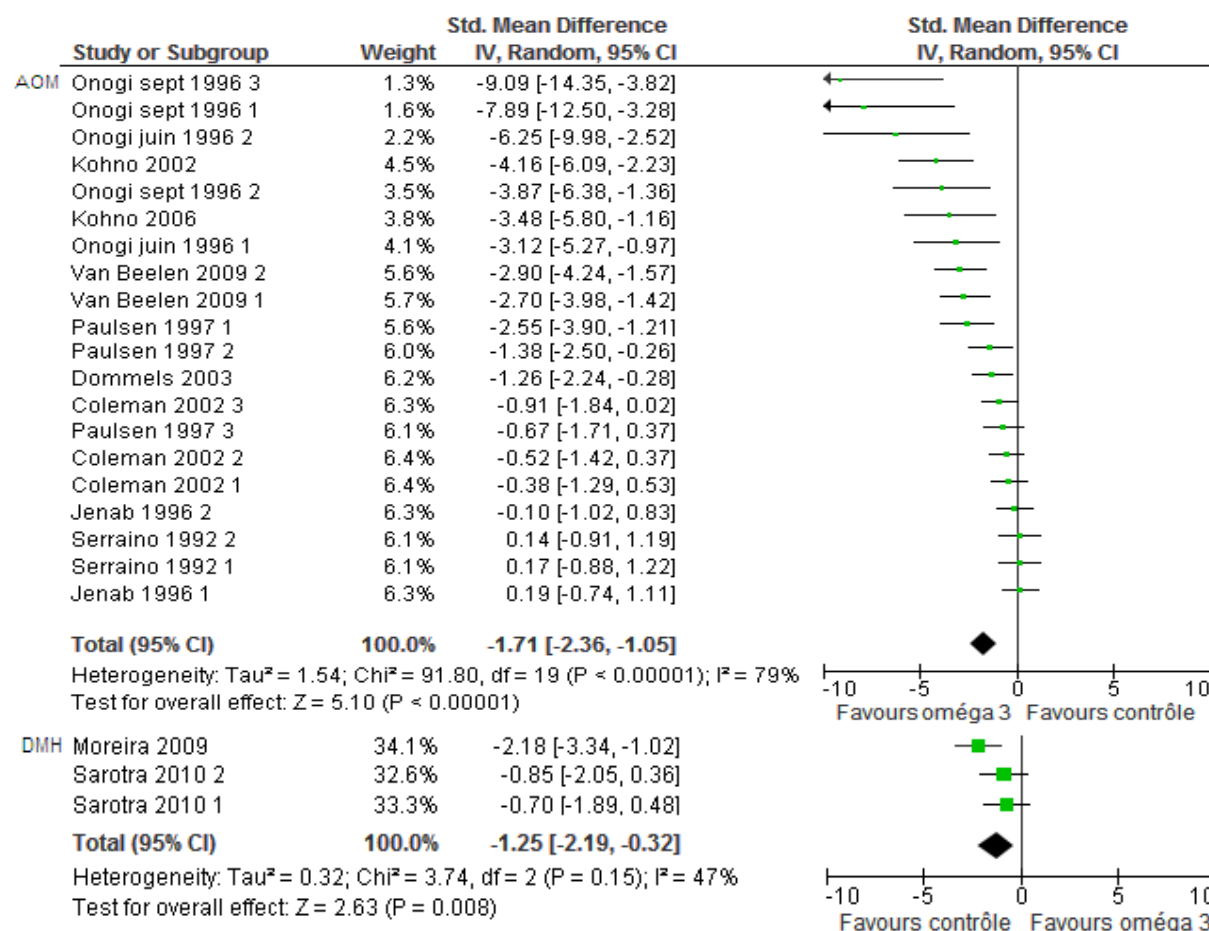


Figure 18: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction du carcinogène utilisé

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour le sous-groupe « AOM », l'hypothèse nulle du test d'association également. L'effet des acides gras Omega 3 est donc significatif, mais une fois de plus, ce sous-groupe rassemble 20 études sur 23. Il n'est donc pas étonnant de trouver une valeur de l'effet standardisé très proche de celui obtenu dans la méta-analyse globale : -1,71 [-2,36 ; -1,05] pour le sous-groupe « AOM », contre -1,60[-2,17 ; -1,03] pour la méta-analyse globale.

Pour le sous-groupe « DMH », nous constatons une homogénéité. En effet p est égal à 0,15 et I à 47%. De plus l'effet standardisé est significatif, avec une valeur de -1,25 et un intervalle de confiance égal à [-2,19 ; -0,32]. Cependant ce groupe est constitué de deux études provenant de la même expérience. Une homogénéité n'est donc pas surprenante ici.

Aucune étude ayant utilisé le MNU comme carcinogène n'a utilisé le nombre d'ACF par colon comme critère de jugement.

Critère de jugement cryptes aberrantes

Pour ce critère de jugement, on ne trouve que des études ayant utilisé de l'AOM pour l'induction carcinogène. Aucune analyse en sous-groupe n'est possible ici.

Critère de jugement gros ACF

Les résultats obtenus pour le critère gros ACF ne sont pas présentés ici car ils ne présentent pas d'intérêt. En effet, sur les 10 études ayant relevé le nombre de gros ACF par colon, 9 ont utilisé de l'AOM comme traitement carcinogène, et une seule du DMH. Le sous-groupe « AOM » conserve une hétérogénéité proche de celle obtenue dans la méta-analyse globale, et l'effet standardisé constaté ne change que peu, puisqu'il est égal à -1,52 [-2,30 ; -0,75], contre -1,38 [-2,08 ; -0,69] dans la méta-analyse globale. Le sous « groupe » DMH, correspondant à l'étude Moreira 2009 ne présente pas d'effet significatif des acides gras Omega 3, l'intervalle de confiance étant égal à [-1,36 ; 0,42].

Conclusions sur l'importance du facteur de variabilité « nature du carcinogène »

Ce facteur devrait à priori avoir un rôle important dans la variabilité observée. Cependant, la constitution de sous-groupes en fonction de celui-ci n'a pas permis d'expliquer l'hétérogénéité observée pour les différents critères de jugement dans la méta-analyse globale. Le faible nombre d'études ayant utilisé le MNU, et le DMH explique en grande partie ce fait. Il pourrait être intéressant d'explorer l'hétérogénéité du sous-groupe AOM, en le divisant à son tour en sous-groupe, notamment en ce qui concerne les doses utilisées.

4.1.2. Dose totale de carcinogène administrée

Seules 2 études utilisent le MNU comme carcinogène, et la dose administrée est la même. En ce qui concerne le DMH, sur les 6 études concernées, 2 ont utilisé une dose totale de 80mg/kg, études provenant du même article, 1 étude a injecté une dose totale de 120mg/kg, 1 étude 160mg/kg, et enfin les deux dernières ont utilisé une dose de 180mg/kg, études provenant toutes 2 du même article. Une méta-analyse en sous-groupe sur ces 6 études ne nous apporterait donc, au mieux, que très peu de renseignements. Nous n'avons donc réalisé de sous-groupe que pour les études ayant utilisé l'AOM. 4 sous-groupes ont été réalisés : 15mg/kg, 30mg/kg, 45mg/kg, et 814mg/kg, le dernier sous-groupe correspondant à l'étude Minoura 1988.

Critère de jugement incidence tumorale

Les deux sous-groupes « 45mg/kg » et « 30mg/kg », regroupant à eux deux 24 études sur les 25 disponibles pour ce critère de jugement, ne sont pas homogènes. En effet dans les deux cas p est inférieur à 0,00001 et I>50%.

L'effet des acides gras Omega 3 n'est pas statistiquement significatif pour le sous-groupe « 45mg/kg », le risque relatif commun étant de 0,83 avec un intervalle de

confiance égal à [0,68 ; 1,02]. En revanche, dans les deux autres sous-groupes, l'effet des Omega 3 est significatif, la valeur haute des intervalles de confiance ne dépassant pas 0,87.

Pour ce critère, la division en sous-groupes du sous-groupe « AOPM » ne permet pas d'expliquer l'hétérogénéité observée.

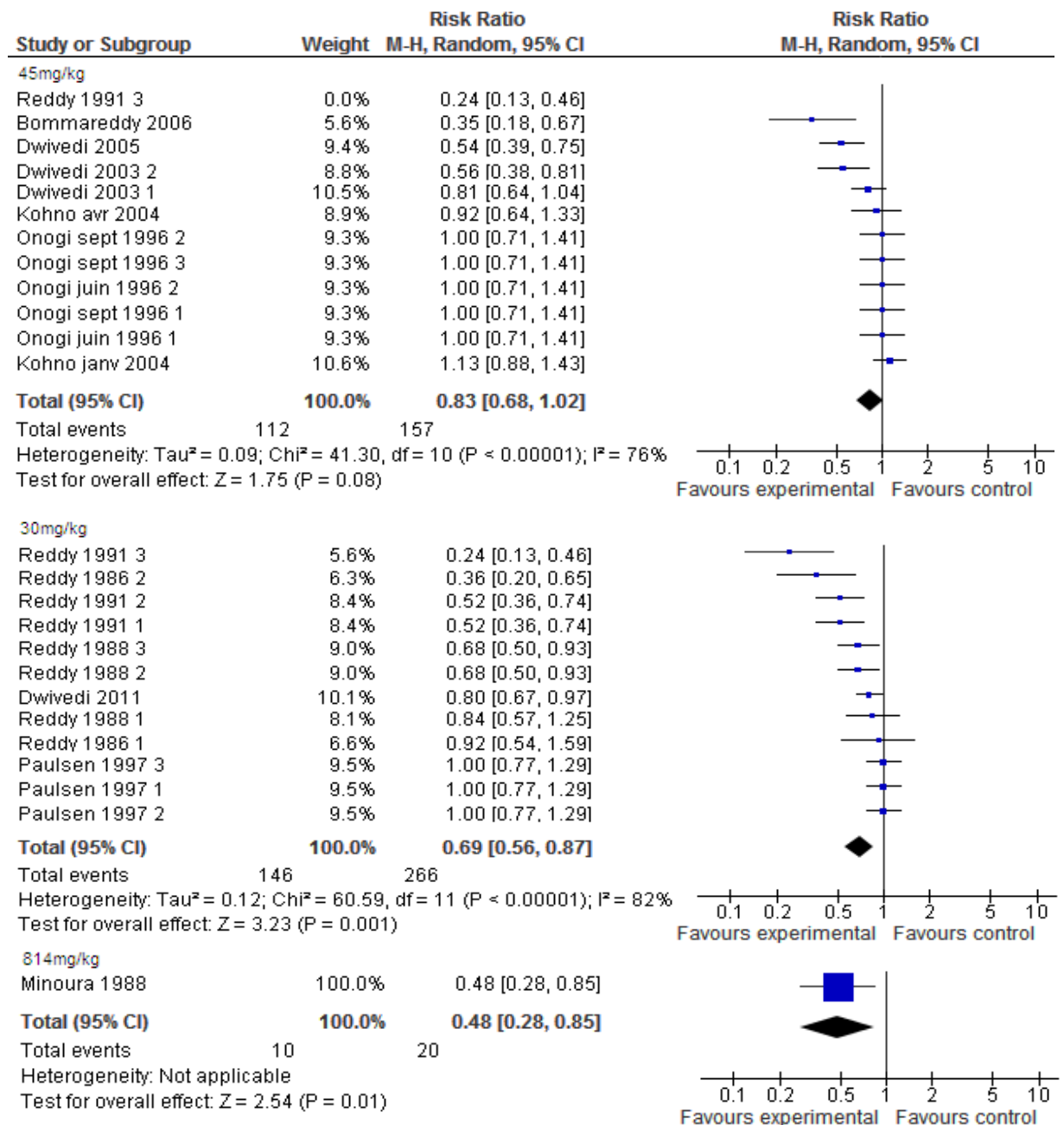


Figure 19: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée

Critère de jugement multiplicité tumorale

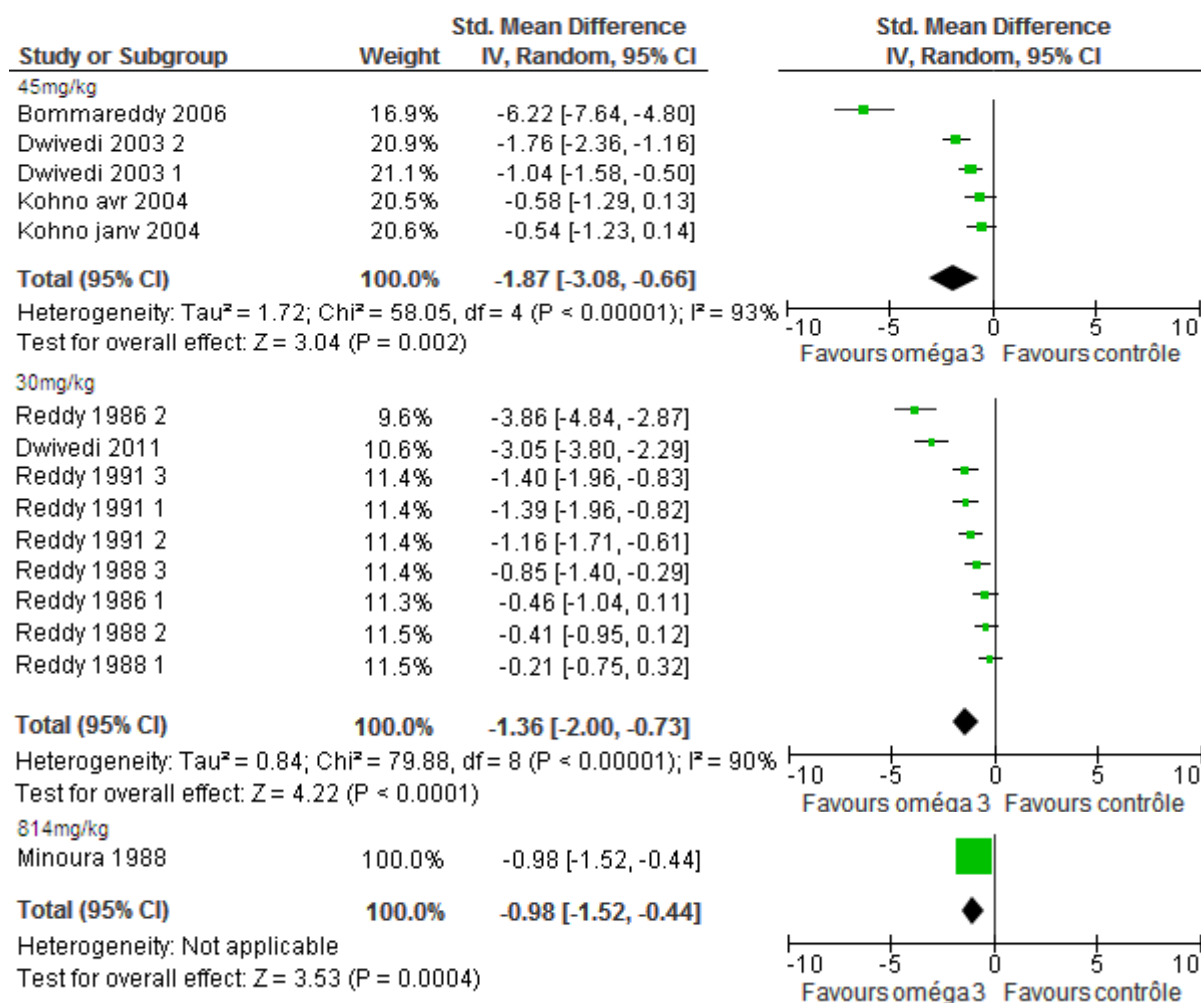


Figure 20: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée

Une fois de plus, on constate que pour les sous-groupes « 45mg/kg » et « 30mg/kg », l'hypothèse d'homogénéité est rejetée.

L'effet standardisé estimé pour chacun des 3 sous-groupes nous indique un effet significatif des acides gras Omega 3.

Critère de jugement ACF

Une homogénéité est présente cette fois, à la fois dans le sous-groupe « 45mg/kg » et le sous-groupe « 15mg/kg ». Par contre, le 1^{er} montre un effet significatif des acides gras Omega 3 important, avec un effet standardisé de -4,45 et un intervalle de confiance de [-5,70 ; -3,21], alors que le second ne montre pas d'effet significatif, le test d'association ayant comme valeur de p 0,71, et l'intervalle de confiance de l'effet étant quasiment symétrique par rapport à la valeur 0.

Le sous-groupe « 30mg/kg » quant à lui, présente une hétérogénéité. Il montre également un effet significatif des acides gras Omega 3, l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée.

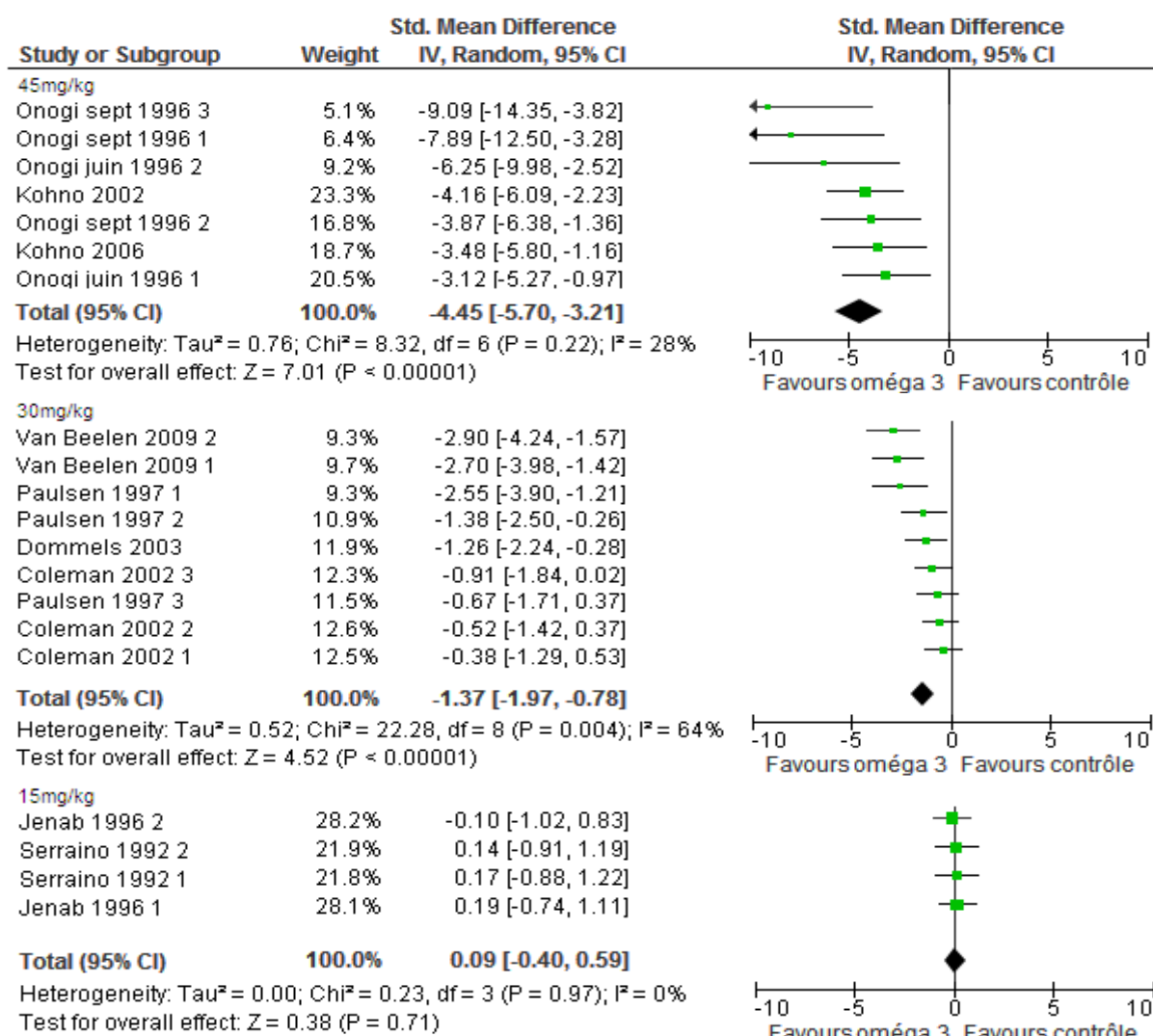


Figure 21: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée

Critère de jugement cryptes aberrantes

Les sous-groupes « 45mg/kg » et « 15mg/kg » sont homogènes, les valeurs de p étant respectivement de 0,21 et 0,98. Par contre le groupe 30mg/kg est sans conteste hétérogène. On constate effectivement que les résultats provenant des études « Williams » et des études « Paulsen » sont très différents.

En ce qui concerne les tests d'association, l'hypothèse nulle est rejetée pour les sous-groupes « 45mg/kg » et « 30mg/kg ». Les acides gras Omega 3 ont un effet standardisé important pour le 1^{er} sous-groupe, avec une valeur de -5,41 [-6,88 ; -3,94], et

moyen en ce qui concerne le sous-groupe « 30mg/kg », avec une valeur de -3,76 [-6,32 ; -1,19].

En revanche, l'hypothèse nulle du test d'association est acceptée pour le sous-groupe « 15mg/kg ». Ce groupe homogène ne permet pas de mettre en évidence un effet significatif des acides gras Omega 3.

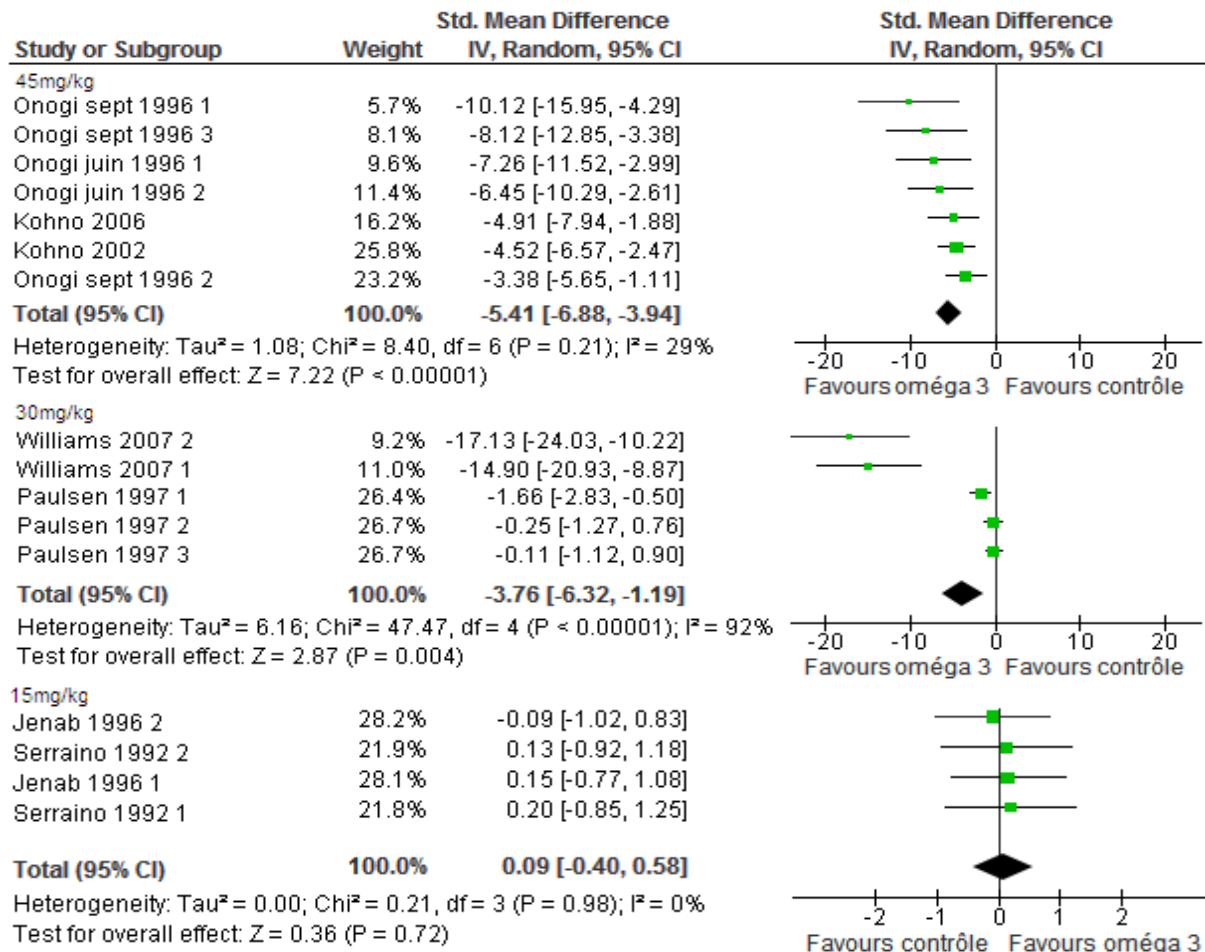


Figure 22: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée

Critère de jugement gros ACF

Les études du sous-groupe « 15mg/kg » n'ont pas relevé le nombre de gros ACF, seuls deux sous-groupes sont donc disponibles pour ce critère de jugement.

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée dans les deux cas.

En ce qui concerne l'effet des Omega 3, le sous-groupe 45mg/kg n'étant composé que de 2 études aux résultats non comparables, nous montrons un intervalle de confiance vaste [-11,31 ; 3,5], témoignant de l'acceptation de l'hypothèse nulle du test d'association. Dans le cas contraire, le sous-groupe « 30mg/kg » rejette cette hypothèse

et révèle un effet statistiquement significatif avec un effet standardisé de -1,48 et un intervalle de confiance égal à [-2,26 ; -0,71].

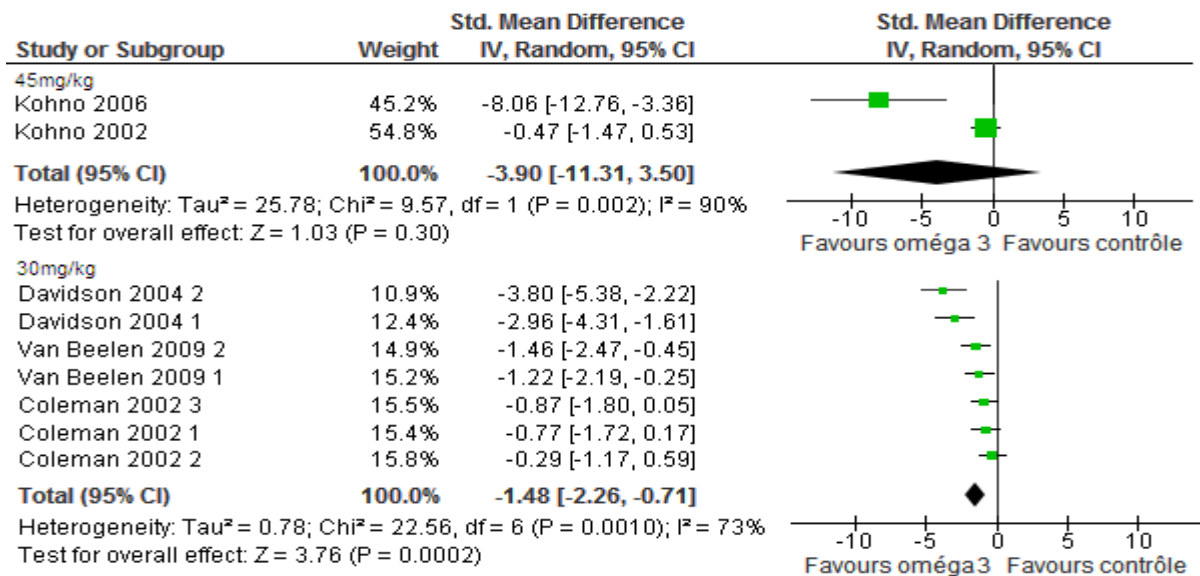


Figure 23: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire, en fonction de la dose totale de carcinogène administrée

Conclusions sur l'importance du facteur de variabilité « dose totale de carcinogène administrée »

Les critères de jugement ACF et cryptes, nous permettent d'observer une homogénéité au sein des sous-groupe « 45mg/kg » et « 15mg/kg ». Pour le sous-groupe « 45mg/kg », un effet significatif est observé, alors que cet effet n'est pas significatif pour le sous-groupe « 15mg/kg ».

Il semblerait donc que la dose d'AOM soit un facteur de variabilité important. Avec l'augmentation de la dose, un effet significativement protecteur des Omega 3 apparaît.

Cependant, quelque soit le critère de jugement considéré, le sous-groupe « 30mg/kg » conserve son hétérogénéité.

4.1.3. Voie d'administration

Sur les 48 études incluses dans notre méta-analyse, seules 8 ont procédé à une administration des carcinogène autres que sous-cutanée. Parmi elles, on en trouve 4 qui ont injecté le carcinogène par voir intra-péritonéale, dont 2 ont utilisé du DMH et 2 de l'AOM. Ensuite, 2 études ont utilisé la voie intra-rectale (Narisawa), pour le carcinogène MNU, et enfin 2 études (Kim 2003) ont utilisé la voie intramusculaire.

Nous n'avons donc pas jugé intéressant de présenter les graphiques, car ils n'apportent rien d'intéressant. En effet, le sous-groupe « sous-cutanée » présente une hétérogénéité quelque soit le critère de jugement. De plus, les résultats obtenus sont

chaque fois très proches de ceux obtenus dans la méta-analyse globale. Enfin les autres sous-groupes sont composés de trop peu d'études (2) pour que leur analyse soit révélatrice.

Nous ne pourrions donc conclure sur l'importance ou non de ce facteur de variation.

4.2. Variable « animal »

4.2.1. Sexe

Nous avons prévu de réaliser une méta-analyse en sous-groupe concernant le sexe des animaux. Celle-ci n'a finalement pas été réalisée. En effet, seules 2 études sur 48 ont utilisé des rats femelles, et elles ont été réalisées par le même auteur (Narisawa), qui est également le seul à utiliser le MNU comme carcinogène.

4.2.2. Lignée

Quatre sous-groupes ont été réalisés ici : « F344 » correspondant aux rats Fischer, « SD » pour les rats de la lignée Sprague Dawley, « Donryu » et « Wistar ».

Critère de jugement incidence tumorale

On remarque que le sous-groupe « F344 » rassemble pour ce critère de jugement 25 études sur les 28 disponibles. Il n'est donc pas surprenant d'y constater les mêmes observations que pour la méta-analyse globale effectuée pour ce critère : l'hypothèse d'homogénéité est rejetée ($p < 0,00001$), et le risque relatif commun est de 0,74 [0,63 ; 0,86].

Le sous-groupe « SD » n'est composé que de 3 études, et présente également une hétérogénéité, p ayant une valeur inférieure à 0,05 et I valant 68%. L'effet des Omega 3 est ici statistiquement non significatif, l'hypothèse nulle du test d'association étant acceptée, avec une valeur de p de 0,31.

Le sous-groupe « Donryu » n'est composé que d'une étude, montrant un risque relatif de 0,48 avec un intervalle de confiance excluant la valeur 1 : [0,28 ; 0,85].

Critère de jugement multiplicité tumorale

Pour ce critère de jugement, seule 1 étude représente le sous-groupe « SD », et 1 seule autre le sous-groupe « Donryu ». Nous n'avons donc pas réalisé de méta-analyse pour ce critère.

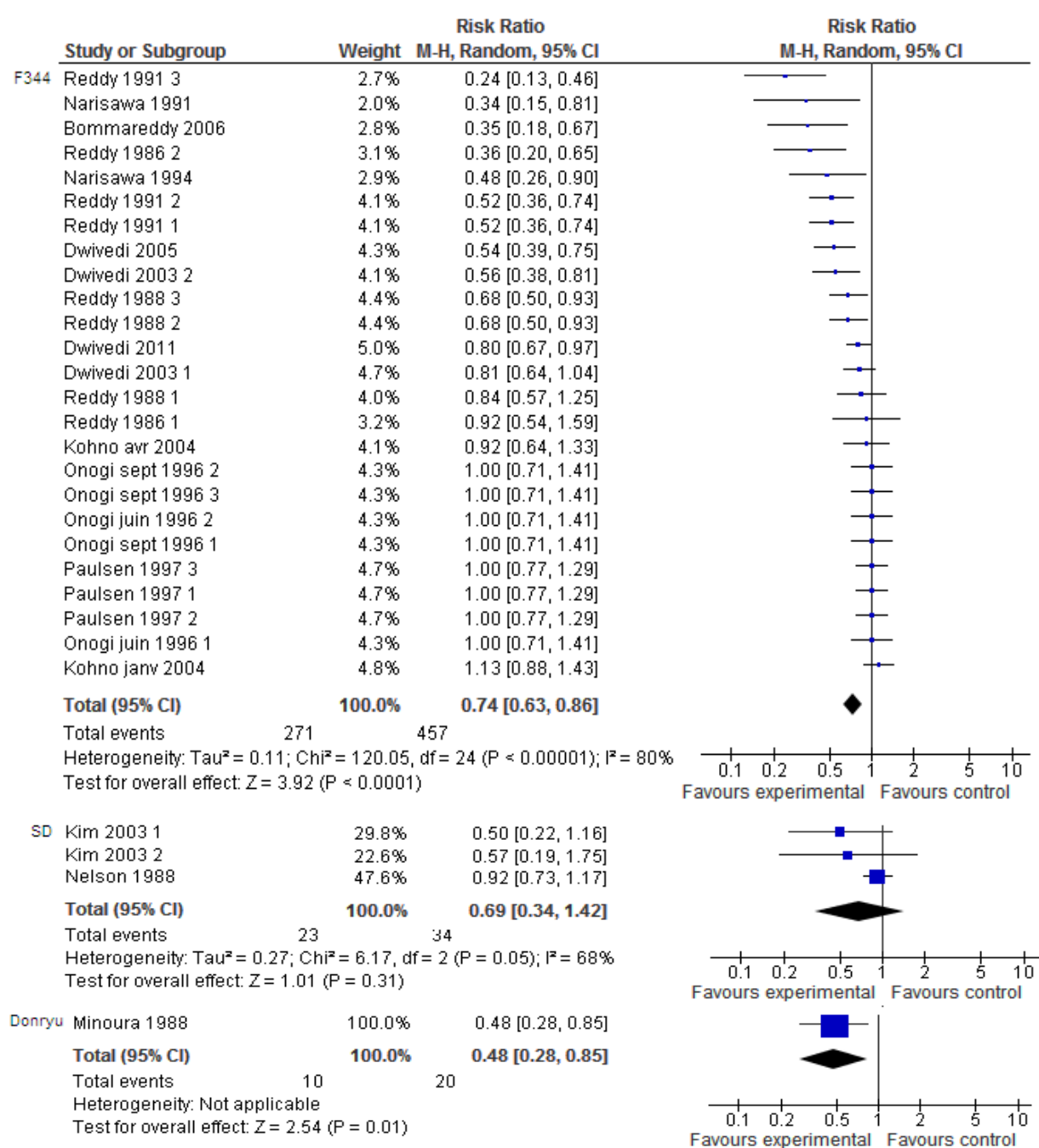


Figure 24: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée

Critère de jugement ACF

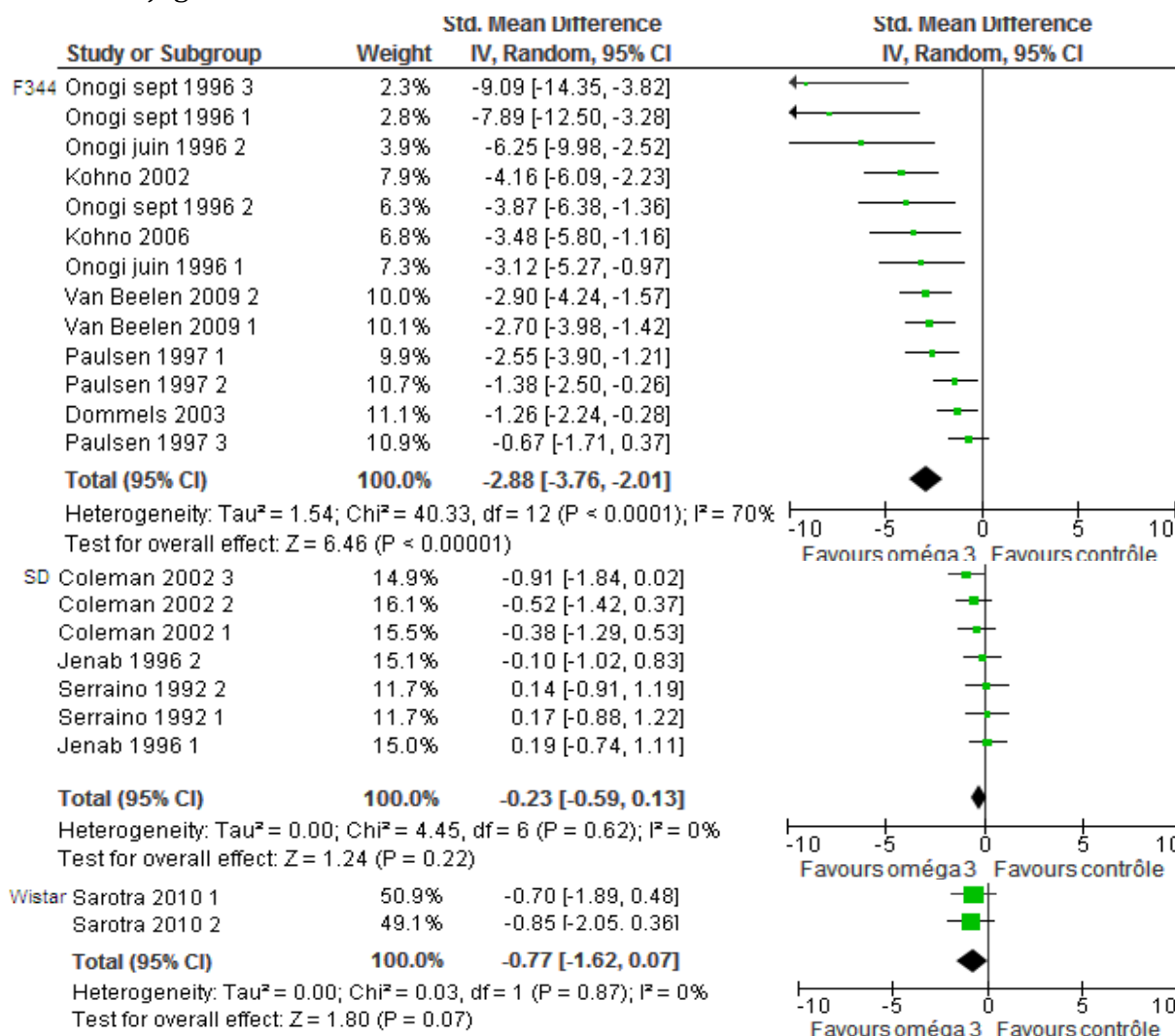


Figure 25: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée

Deux sous-groupes présentent une homogénéité : « SD », avec une valeur de p égale à 0,62, et « Wistar », p valant 0,87. En revanche, dans les deux cas, l'effet des Omega 3 n'est pas considéré comme étant significatif. En effet, les intervalles de confiances contiennent la valeur zéro.

En ce qui concerne le sous-groupe « F344 », l'hypothèse d'homogénéité est fois rejetée, et l'hypothèse nulle du test d'association est cette fois rejetée, les acides gras ayant ici un effet standardisé considéré comme étant significatif, avec une valeur de -2,88 et intervalle de confiance égal à [-3,76 ; -2,01].

Critère de jugement cryptes aberrantes

Pour ce critère de jugement, l'hétérogénéité est toujours présente pour le sous-groupe « F344 », et l'effet est significatif et considéré comme moyen à faible, avec une valeur de -1,76 [-2,30 ; -1,23] de l'effet standard.

En ce qui concerne le sous-groupe « SD », les conclusions sont les mêmes que pour le critère ACF : l'hypothèse d'homogénéité est acceptée, avec p valant 0,98 et I ayant pour valeur 0%. L'effet des acides gras Omega 3 n'est pas significatif, l'hypothèse nulle du test d'association étant également acceptée, p valant 0,72.

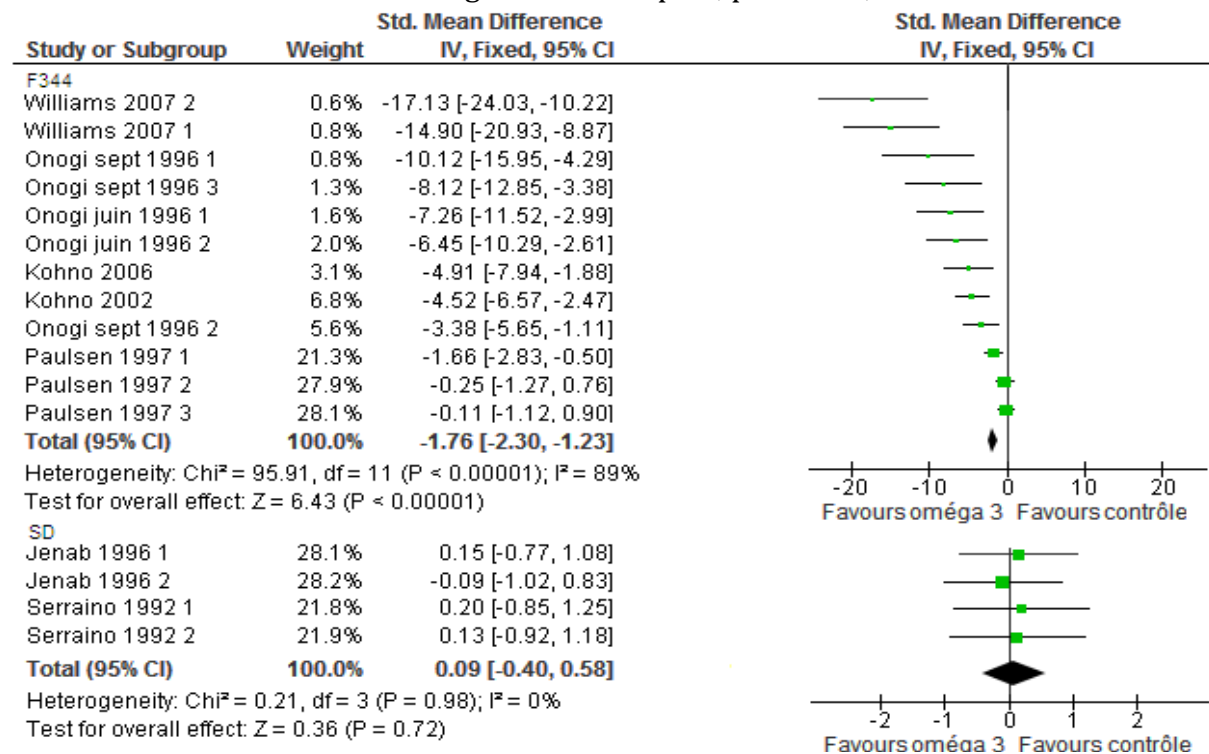


Figure 26: Forest plot pour le critère de jugement cryptes, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée

Critère de jugement gros ACF

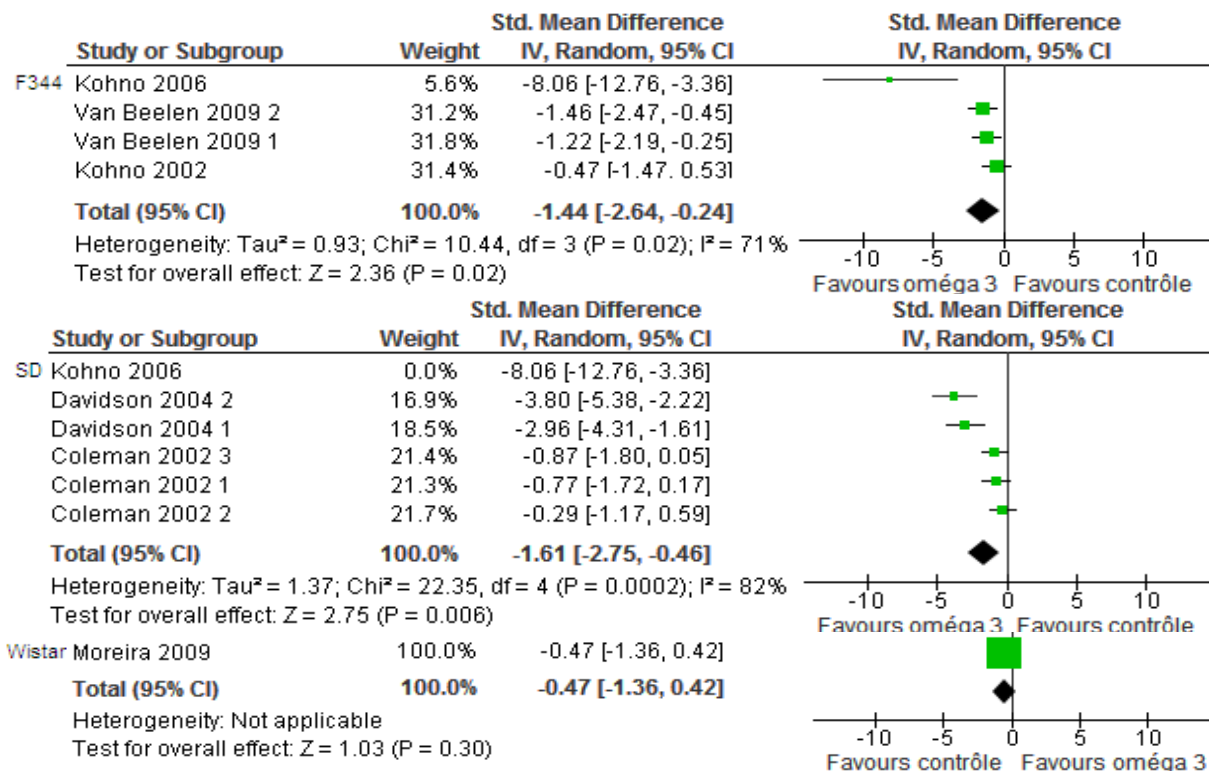


Figure 27: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire, en fonction de la lignée animale utilisée

Les sous-groupes « F344 » et « SD » présentent un effet significatif des acides gras Omega 3, valant respectivement -1,44 [-2,64 ; -0,24] et -1,61 [-2,75 ; -0,46].

Le sous-groupe « Wistar » n'est composé que d'une étude, ne montrant pas d'effet significatif des Omega 3. En effet, l'hypothèse nulle du test d'association étant acceptée avec p valant 0,30.

Conclusions sur l'importance du facteur de variabilité « lignée animale »

Les sous-groupes « Donryu » et « Wistar » sont constitués de trop peu d'études (2 maximum), et bien souvent du même auteur, pour que nous puissions en déduire quoique ce soit.

Le sous-groupe « SD » présente une homogénéité pour les critères de jugement ACF et cryptes, et dans les deux cas l'effet des acides gras Omega 3 n'est pas significatif. Il semblerait donc que la lignée soit un facteur de variation ayant son importance dans notre méta-analyse.

Le sous-groupe « F344 » conserve son hétérogénéité quelque soit le critère de jugement utilisé.

4.3. Conditions d'élevage

4.3.1. Variable « durée totale de l'expérience »

Les études ont été réparties en 3 sous-groupes : « >25 semaines », « 9-15 semaines », « 1-6 semaines ».

Critère de jugement incidence tumorale

Pour le sous-groupe « > 25 semaines », on obtient un effet protecteur significatif, avec un risque relatif de 0.60 et un intervalle de confiance à 95% relativement étroit : [0.54, 0.66]. Ce sous-groupe présente une hétérogénéité avec $p > 0,00001$ et $I = 74\%$.

Le sous-groupe « 9-15 semaines » n'est constitué que d'une étude (Nelson 1988).

Pour le sous-groupe « 1-6 semaines », l'hétérogénéité est toujours présente ($p = 0,01$ et $I = 60\%$), et l'effet protecteur estimé est ici plus élevé que pour le premier sous-groupe, le risque relatif calculé étant de 0.82 [0.71, 0.95].

Critère de jugement multiplicité tumorale

Pour ce critère de jugement, seul le sous-groupe « >25 semaines » est exploitable, le second n'étant constitué que d'une étude, et le troisième de deux études. L'hétérogénéité est toujours présente et très marquée ($I = 90\%$), et l'effet standard est estimé à -1.08 [-1.24, -0.92].

Critère de jugement ACF

Le sous-groupe « >25 semaines » n'étant constitué que d'une étude, nous ne nous y intéresserons pas.

Le sous-groupe « 9-15 semaines » est constitué de 7 études et présente une homogénéité ($p=0,69$ et $I=0\%$). L'effet standardisé commun est de -0.43 $[-0.79, -0.06]$, ce qui correspond à une taille d'effet faible.

Le sous-groupe « 1-6 semaines » est hétérogène ($p<0,00001$ et $I=80\%$), et révèle un effet significatif, de taille moyenne, l'effet standardisé étant estimé à -1.45 $[-1.83, -1.06]$.

Critère de jugement crytpes aberrantes

Aucune étude ne compose le sous-groupe « >25 semaines ».

Les deux autres sous-groupes présentent une hétérogénéité marquée (respectivement $I=94\%$ et 85% , et $p<0,00001$ dans les deux cas). On constate une fois de plus que l'effet des acides gras Omega 3 semble plus important pour le sous-groupe « 1-6 semaines », l'effet standardisé étant de -0.96 $[-1.40, -0.53]$ alors que pour l'autre sous-groupe celui-ci est de -0.29 $[-0.94, 0.35]$, ce qui correspond à un effet non significatif.

Critère de jugement gros ACF

Une seule étude compose le sous-groupe correspondant à la durée d'expérimentation la plus importante.

L'hétérogénéité est toujours marquée pour les deux autres sous-groupes ($I=82\%$ pour le sous-groupe « 9-15 semaines » et 71% pour le sous-groupe « 1-6 semaines »). Les effets estimés sont relativement proches, ceux-ci étant respectivement de 1.20 $[0.73, 1.67]$ et 1.15 $[0.58, 1.72]$, correspondant à des effets significatifs d'importance faible à moyenne.

Conclusion sur la variable « durée totale de l'expérience »

Aucune homogénéité n'a pu être mise en évidence. Ce facteur de variation semble être d'importance faible. D'autre part, il semblerait que les acides gras Omega 3 soient plus protecteurs lorsque la durée de l'expérience est courte (1-6 semaines), ce qui paraît plutôt surprenant. Une explication possible serait le fait que l'effet des carcinogènes, qui lui, tend à augmenter le nombre de tumeurs et d'ACF au cours du temps, primerait sur l'effet protecteur des acides gras Omega 3.

4.3.2. Variable « Composition en matière grasse de l'aliment »

L'étude de la variable « composition en matière grasse de l'aliment » n'a pas été réalisée. En effet, la matière grasse correspond ici de manière générale et quasi

systematique à l'acide gras Omega 3. Cette méta-analyse fait donc partie intégrante de la variable « acide gras Omega 3, que nous allons étudier.

4.4. Acide gras Omega 3

4.4.1. Variable « type d'acide gras Omega 3 utilisé »

Comme nous l'avons dit précédemment dans le bilan des données recueillies, 2 sous-groupes peuvent être réalisés concernant le type d'acide gras Omega 3 utilisé : « ALA » et « EPA+DHA »

Critère de jugement incidence tumorale

Pour ce critère de jugement, on constate une hétérogénéité marquée au sein des 2 sous-groupes.

En ce qui concerne l'effet des acides gras Omega 3, l'hypothèse nulle est rejetée dans les deux cas également. Les risques relatifs communs sont de 0,78 [0,65 ; 0,95] pour le sous-groupe « ALA » et de 0,67 [0,54 ; 0,84] pour le sous-groupe « EPA+DHA », correspondant dans les deux cas à un effet moyen, comme nous l'avons observé dans la méta-analyse globale pour ce critère.

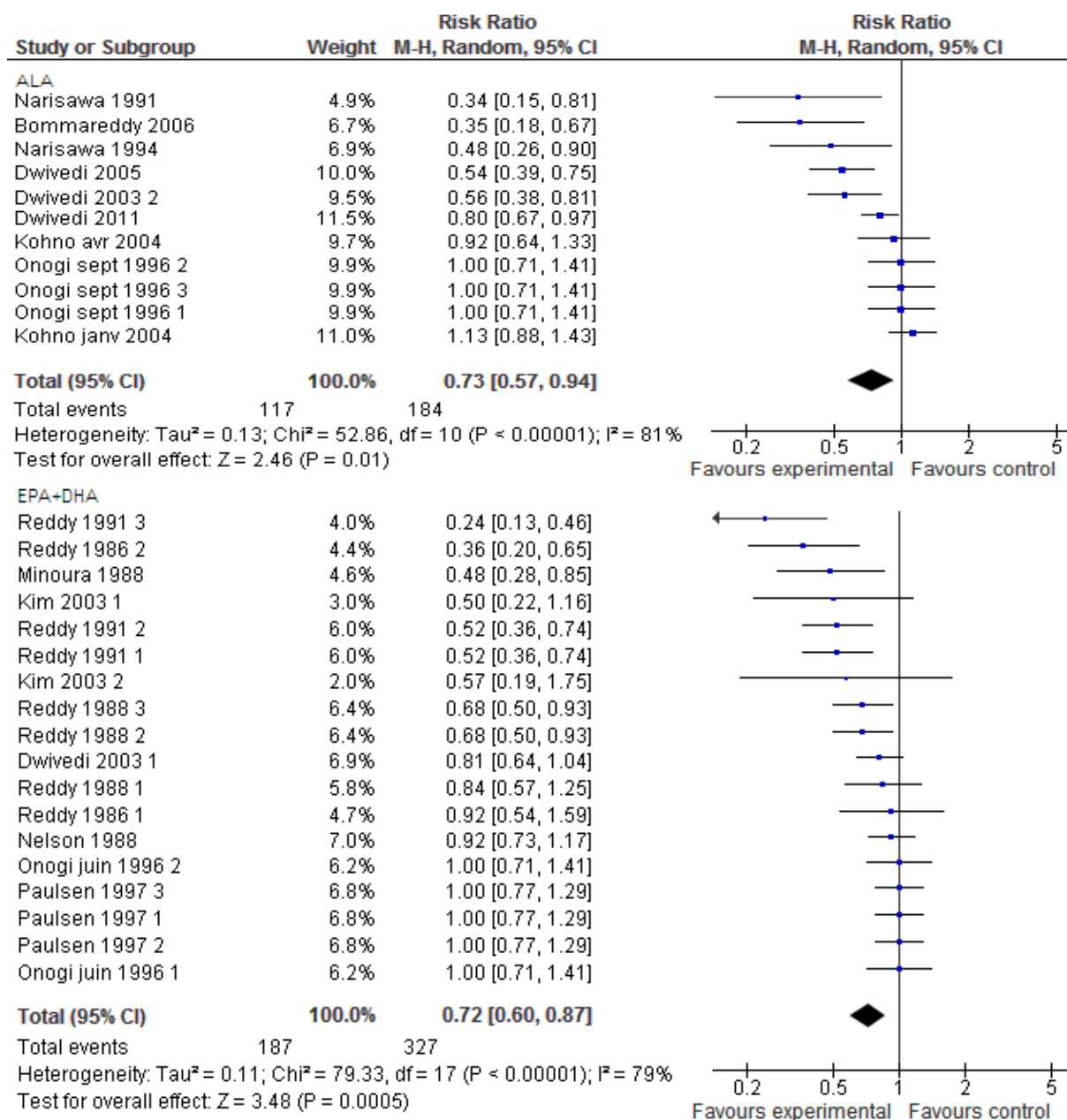


Figure 28: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé

Critère de jugement multiplicité tumorale

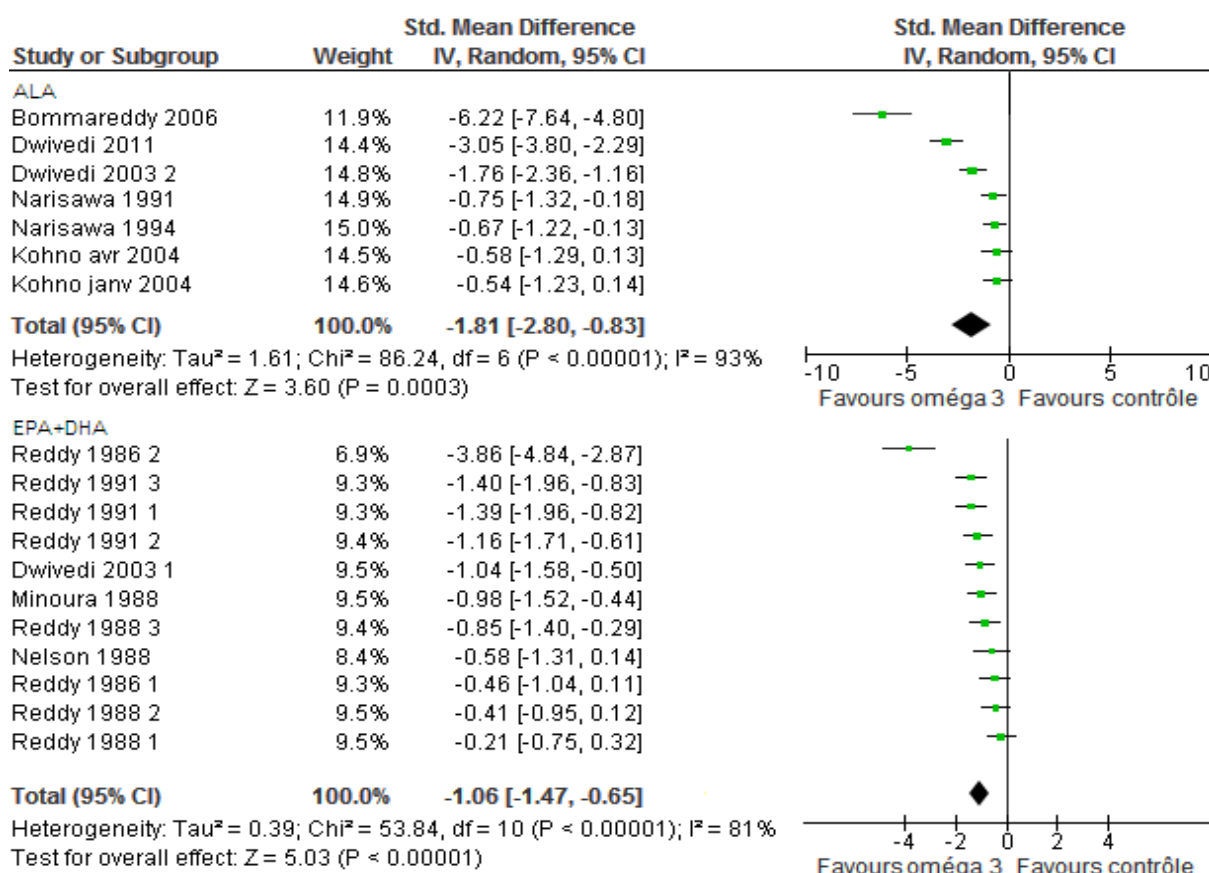


Figure 29: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé

Une fois de plus, chacun des deux sous-groupes possède une hétérogénéité marquée, p ayant une valeur inférieure à 0,00001 dans les deux cas.

Pour l'ensemble de ces sous-groupes, l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée. L'effet des acides gras Omega 3 est donc considéré comme étant statistiquement significatif. Il correspond comme précédemment à un effet moyen, avec une valeur de -1,81 [-2,80 ; -0,83] pour le sous-groupe « ALA », et une valeur de -1,06[-1,47 ; -0,65] pour le sous-groupe « EPA+DHA ».

Pour le critère de jugement multiplicité tumorale, l'effet standardisé des acides gras Omega 3 semble plus marqué pour le sous-groupe « EPA+DHA ».

Critère de jugement ACF

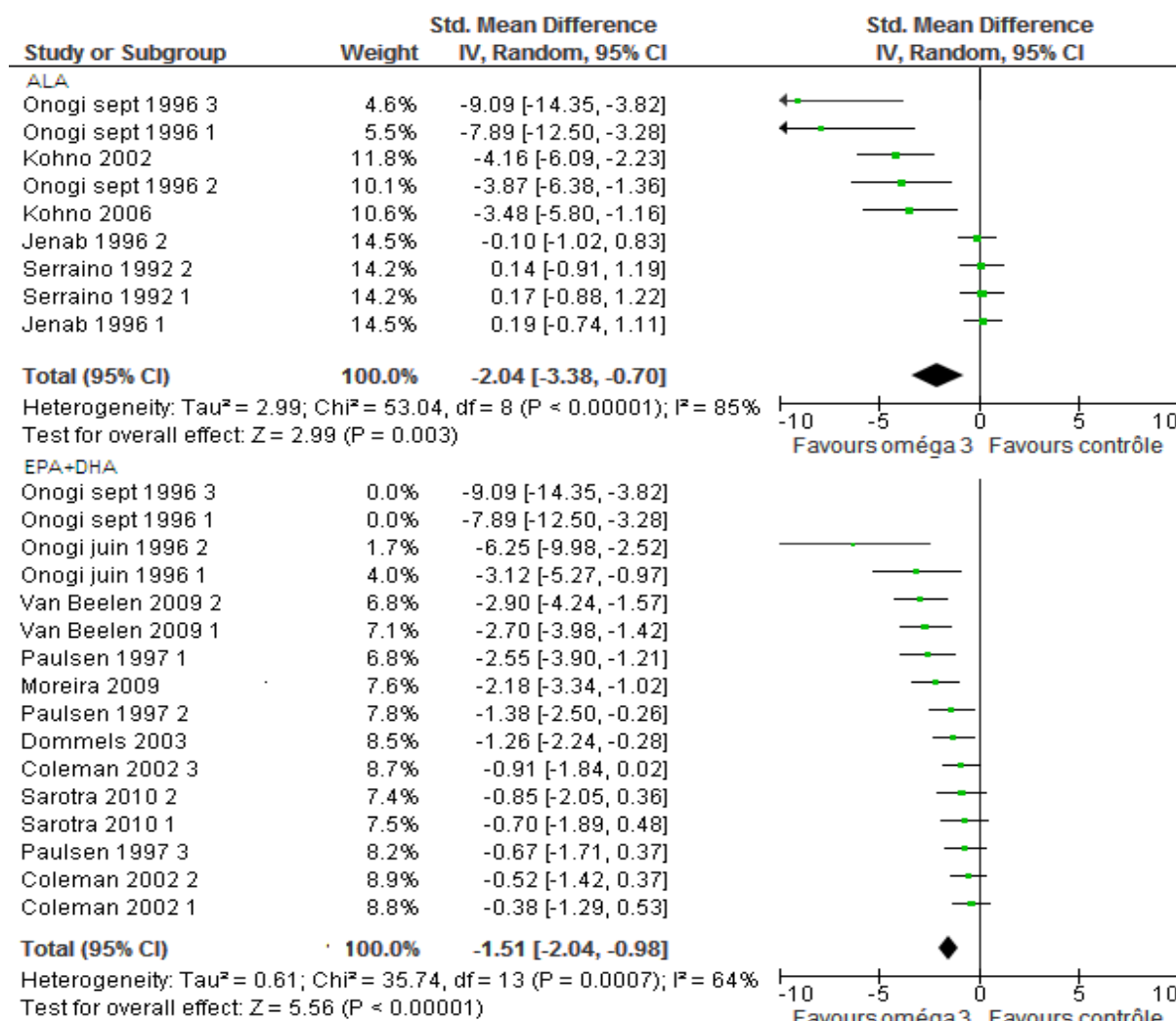


Figure 30: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé

Pour ce critère de jugement, nous pouvons constater que l'hétérogénéité est toujours présente dans les deux sous-groupes.

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée pour les deux sous-groupes, les Omega 3 exercent donc également un effet significatif. Par contre, on remarque que pour ce critère, cet effet est plus marqué pour le sous-groupe « EPA+DHA » que pour le sous-groupe « ALA », avec une valeur de celui-ci respectivement de -2,04 [-3,38 ; -0,70] et de -1,51[-2,04 ; 0,98].

Critère de jugement cryptes aberrantes

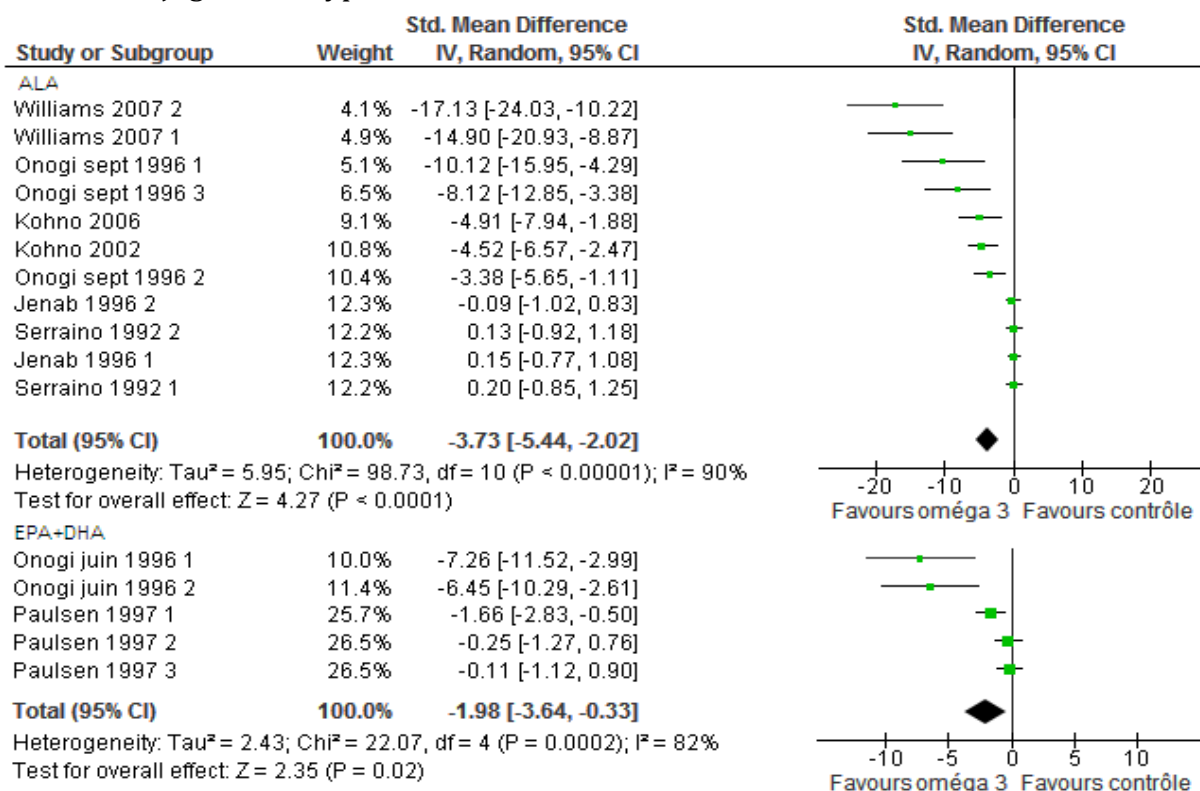


Figure 31: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé

L'hétérogénéité au sein des sous-groupes est une fois de plus importante, et l'effet des acides gras Omega 3 est significatif et considéré comme moyen.

Critère de jugement gros ACF

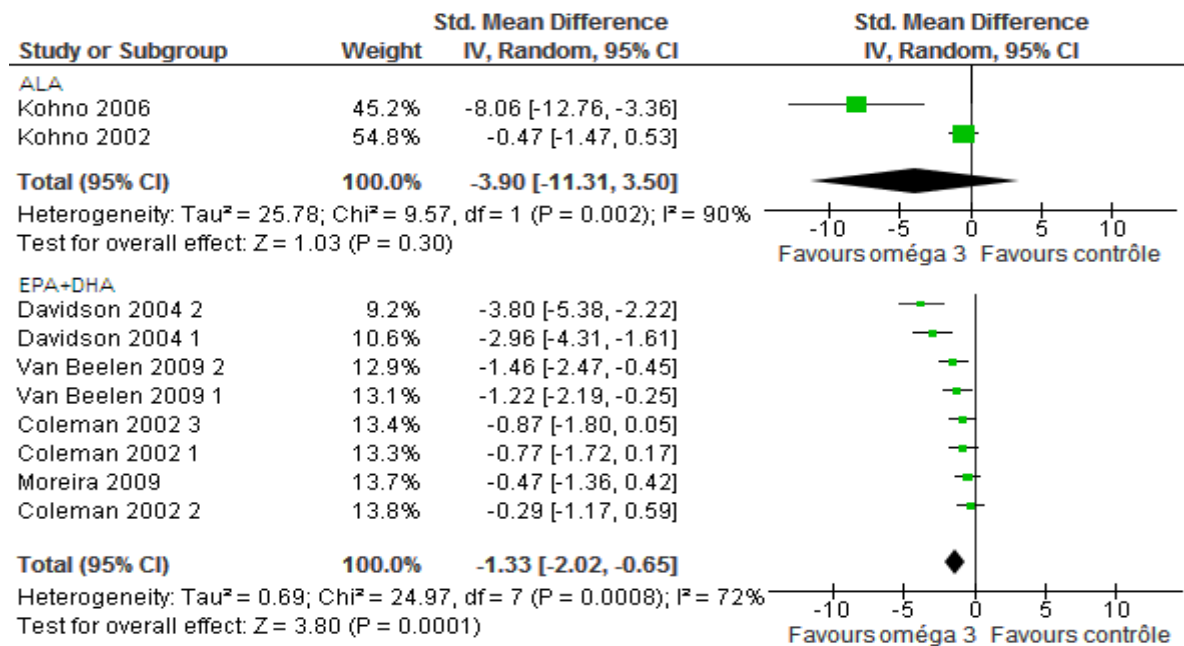


Figure 32: Forest plot pour le critère gros ACF, modèle aléatoire, en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé

Ce critère de jugement ne nous permet pas non plus de mettre en évidence une homogénéité au sein des sous-groupes définis par le type d'acide gras Omega 3 utilisé.

Conclusion sur l'importance du facteur de variabilité « Type d'acide gras Omega 3 »

Aucune homogénéité n'a pu être mise en évidence concernant le type d'acide gras Omega 3 utilisé. Deux explications sont envisageables : soit ce facteur n'est pas un facteur de variation, soit son importance est trop faible par rapport à d'autres, et la réalisation de sous-groupes de ces sous-groupes pourrait être intéressante.

4.4.2. Teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment

Trois sous-groupes ont été réalisés pour chaque critère de jugement : « Teneur en acide gras Omega 3 inférieure à 10% », « Teneur comprise entre 10 et 20% », et « Teneur en acide gras Omega 3 supérieure ou égale à 20% ».

Critère de jugement incidence tumorale

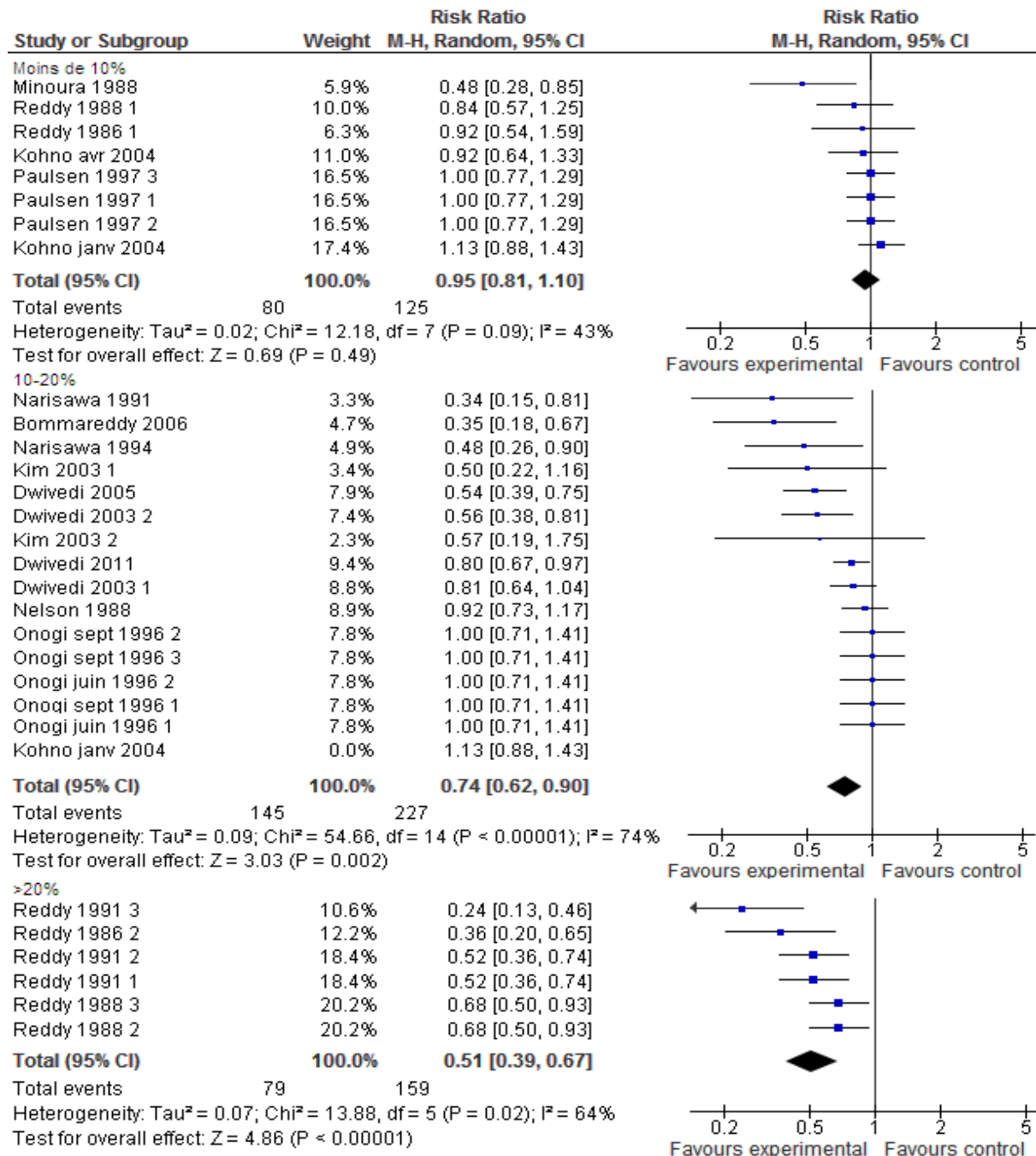


Figure 33: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment

Le sous-groupe « Moins de 10% » présente une homogénéité, p ayant pour valeur 0,09 et I valant 46%. Celle-ci est associée à un effet protecteur des Omega 3 non significatif, le risque relatif étant estimé à 0,95[0,81 ; 1,10].

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée en ce qui concerne les deux autres sous-groupes. Ils présentent par contre une efficacité significative des acides gras Omega 3, correspondant à un effet moyen.

Critère de jugement multiplicité tumorale

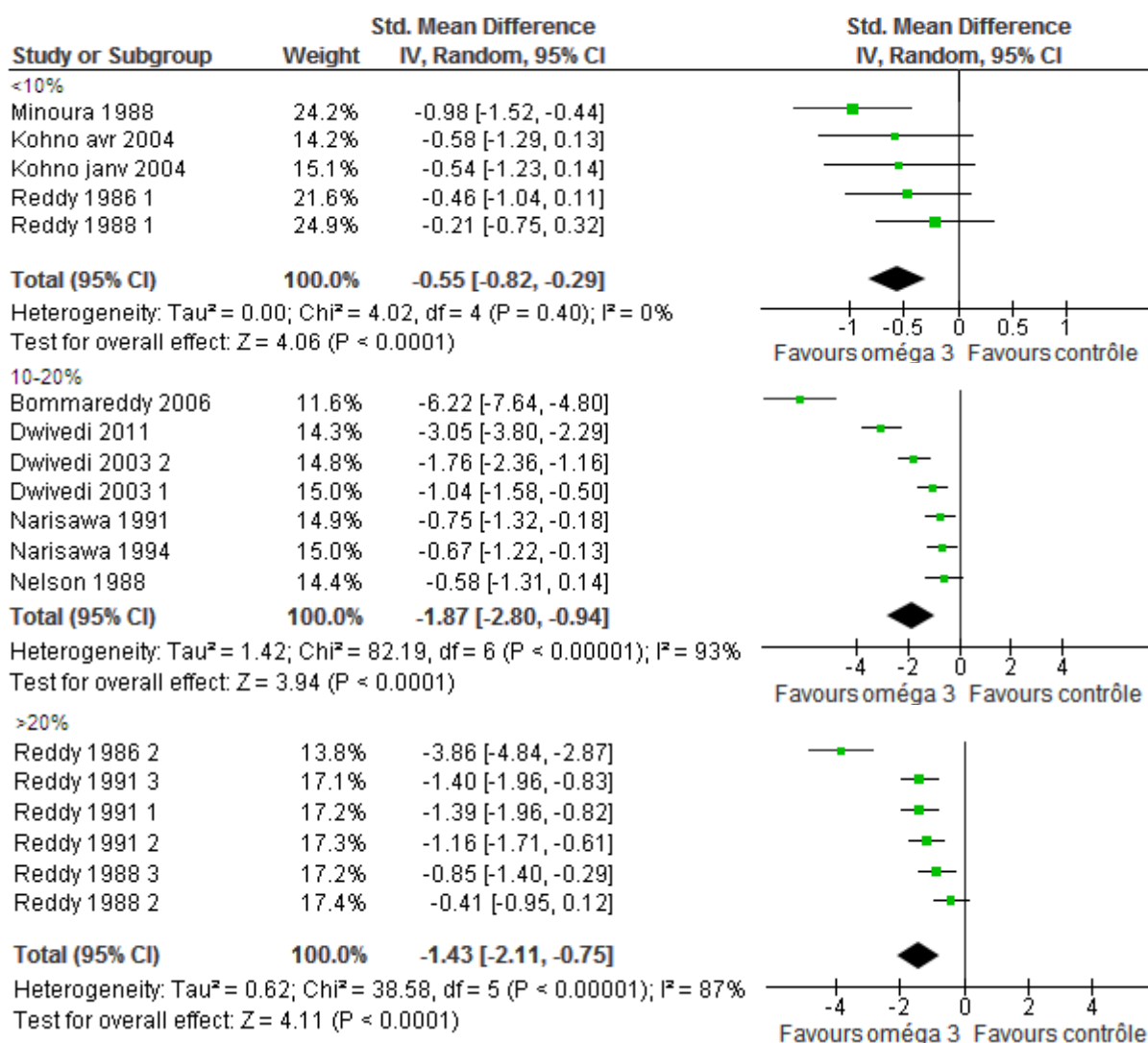


Figure 34: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment

Pour ce critère de jugement, les mêmes conclusions sont tirées pour les sous-groupes « 10-20% » et « >20% ».

En ce qui concerne le sous-groupe « <10% », l'homogénéité est conservée pour ce critère, et cette fois l'effet protecteur des acides gras Omega 3 est significatif, l'effet standard étant estimé à -0,55[-0,82 ; -0,29].

Critère de jugement ACF

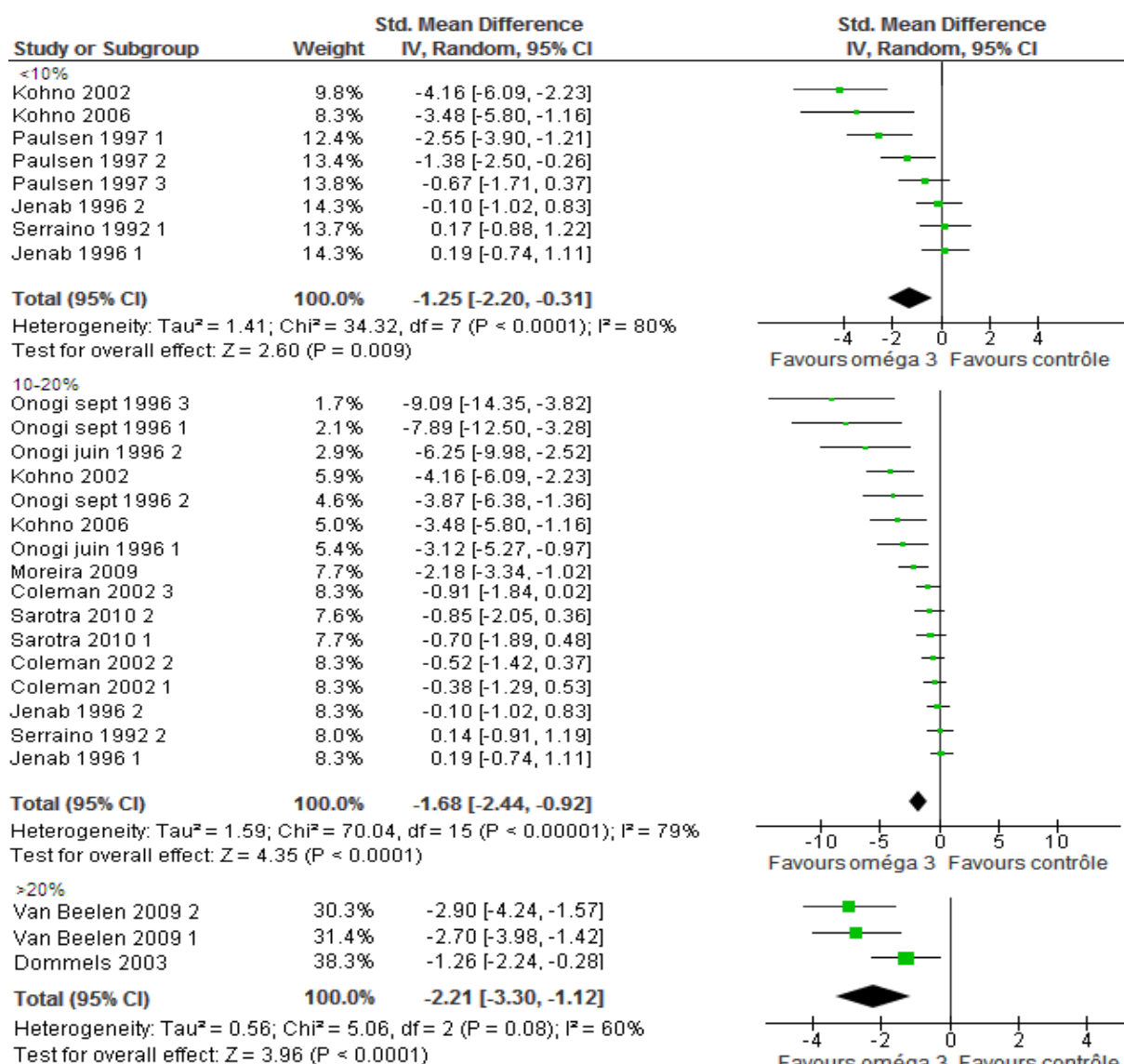


Figure 35: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment

Pour le critère de jugement ACF, aucune homogénéité n'est présente dans les trois sous-groupes.

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée pour chacun des trois sous-groupes, l'effet des Omega 3 est donc considérée comme significatif dans les trois cas.

Critère de jugement cryptes aberrantes

Seuls deux sous-groupes ont pu être réalisés pour ce critère de jugement. L'hétérogénéité est présente pour chacun de ces sous-groupes, et l'effet est considéré comme significatif dans les deux cas.

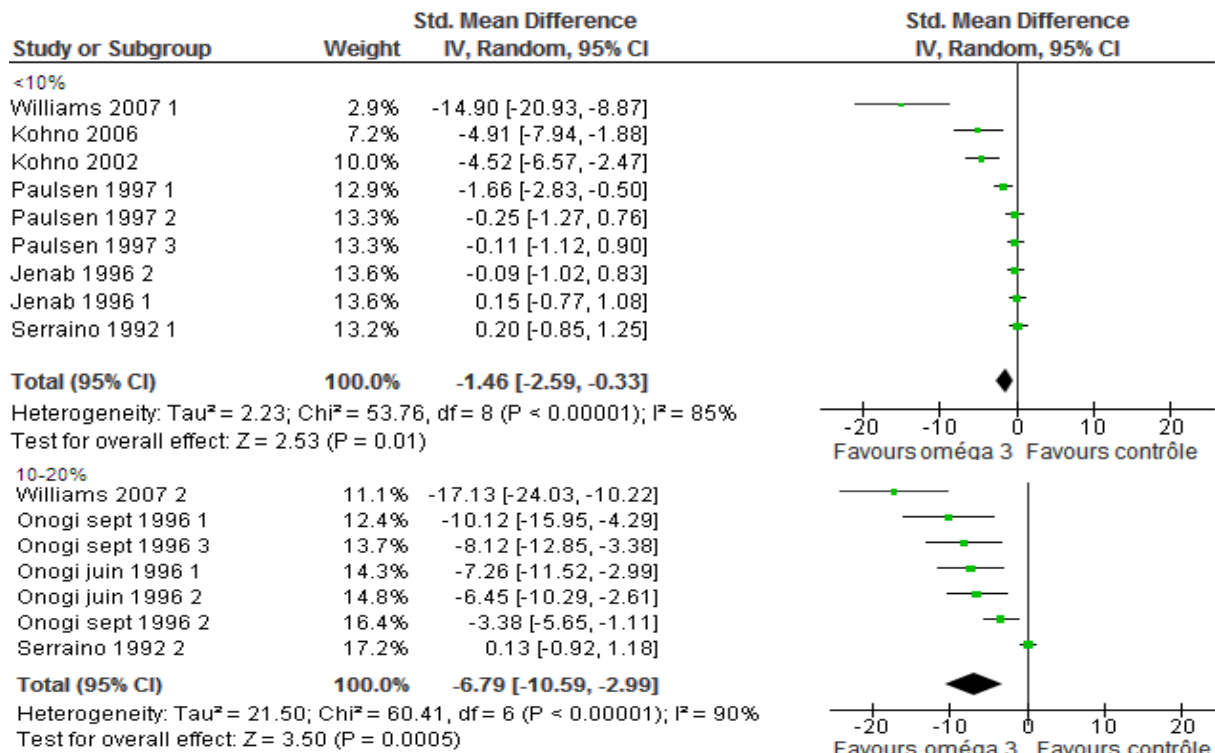


Figure 36: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment

Critère de jugement gros ACF

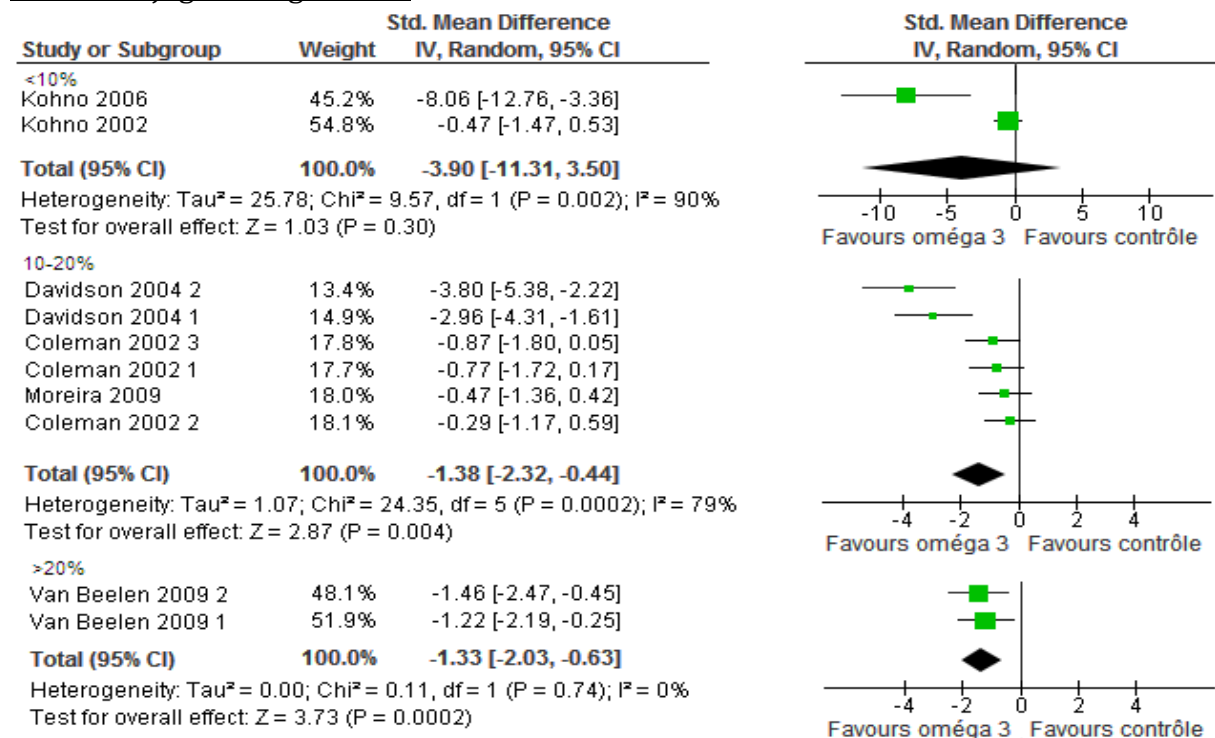


Figure 37: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la teneur en acide gras Omega 3 de l'aliment

Seul le sous-groupe « >20% » présente une homogénéité, mais il n'est constitué que de deux études issues du même article. Il est donc fort possible que cette homogénéité soit également due à des facteurs liés.

Le sous-groupe « <10% » n'est lui aussi composé que de deux études, du même auteur mais pas de la même année, mais présente tout de même une hétérogénéité. Ici l'effet des acides gras Omega 3 n'est pas significatif (ES=-0,47[-11,31 ;3,5]). L'intervalle de confiance est très large.

Conclusion sur le facteur de variation « Teneur de l'aliment en acides gras Omega 3 »

Une homogénéité est observée pour le sous-groupe « <10% » pour deux critères : l'incidence tumorale, pour lequel l'effet des acides gras Omega 3 n'est pas significatif, et la multiplicité tumorale, pour lequel l'effet estimé des acides gras est significatif et d'importance faible.

Un très net dose-effet est également observé : les RR moyens pour le critère de jugement incidence tumorale sont 0.95 / 0.74 / 0.51 pour des doses respectivement de « <10% », « 10-20% », « >20% ». La même relation dose-effet est présente pour les critères ACF et cryptes aberrantes.

D'autre part, aucune homogénéité n'a pu être mise évidence pour le sous-groupe « 10-20% ». Il est donc possible que ce sous-groupe comprenne trop d'études. Il est difficile de conclure sur l'importance de ce facteur de variation.

4.4.3. Période de distribution de l'acide gras Omega 3

Trois sous-groupes ont été réalisés. L'idée était de séparer les études ayant distribué l'acide gras Omega 3 uniquement pendant la phase d'initiation, celles ayant distribué cet aliment uniquement pendant la phase de progression, et celles l'ayant distribué pendant ces deux phases sans distinction.

Critère de jugement incidence tumorale

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée dans les trois sous-groupes présentés ici.

L'hypothèse nulle du test d'association est acceptée uniquement pour le sous-groupe « (avant et pendant) ou (pendant) ». Dans les deux autres sous-groupes, l'effet protecteur des acides gras Omega 3 est considéré comme significatif, et de faible importance.

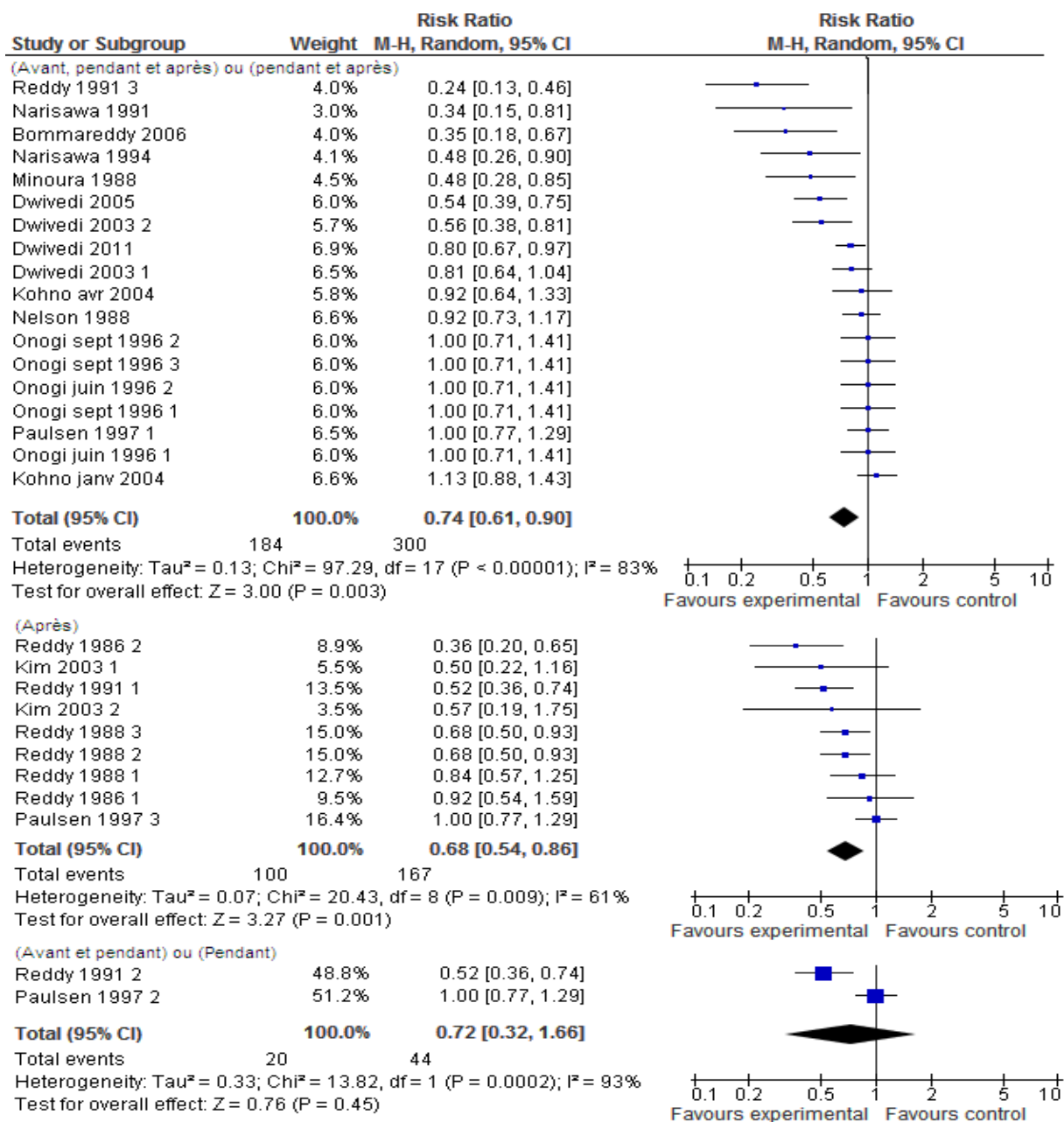


Figure 38: Forest plot pour le critère incidence tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3

Critère de jugement multiplicité tumorale

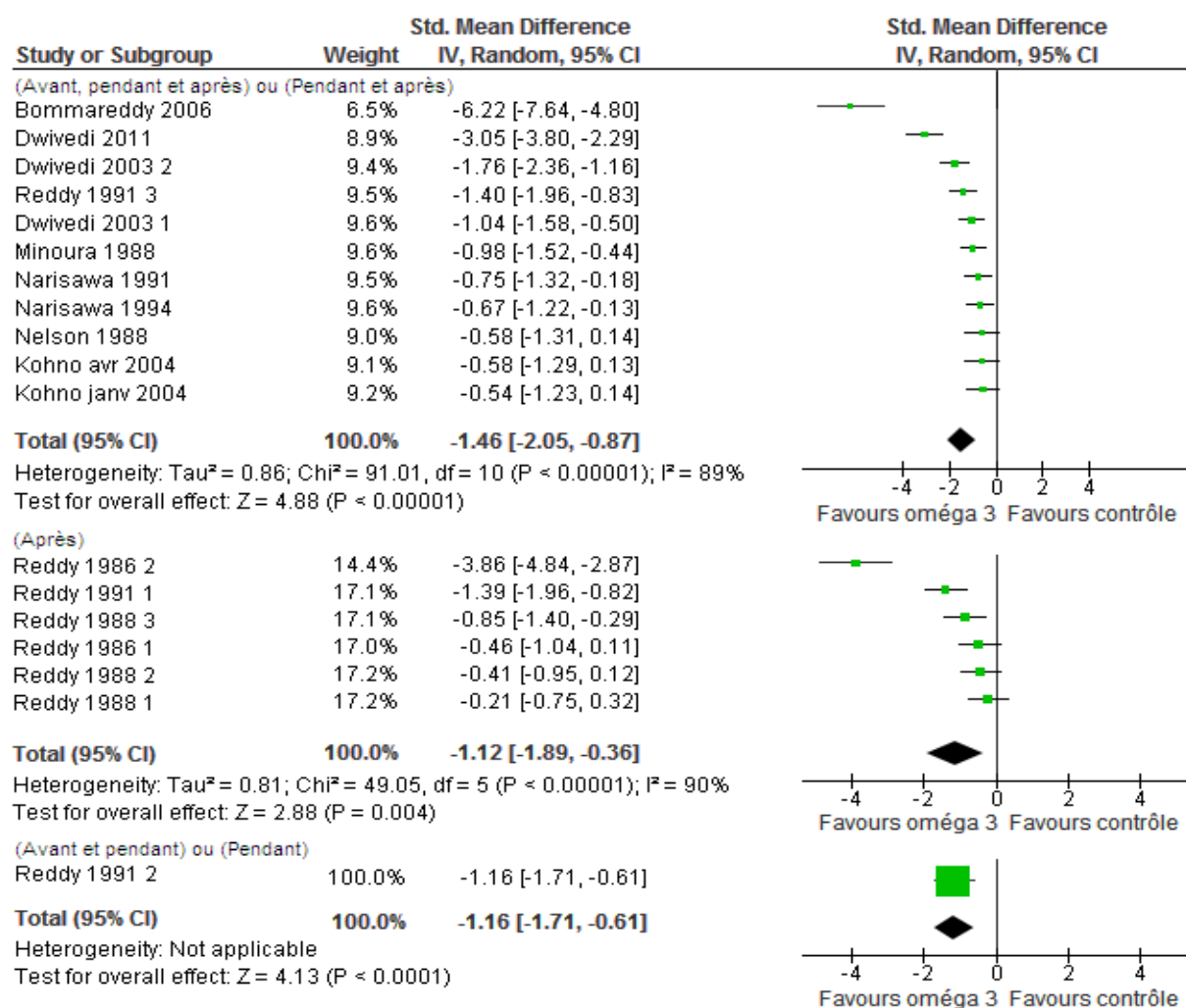


Figure 39: Forest plot pour le critère multiplicité tumorale, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3

Le sous-groupe « (avant et pendant) ou (pendant) » n'est composé que d'une seule étude. L'hypothèse d'homogénéité est rejetée dans les deux autres sous-groupes.

L'effet des acides gras Omega 3 est considéré comme significatif dans chacun des sous-groupes, et d'importance faible à moyenne.

Critère de jugement ACF

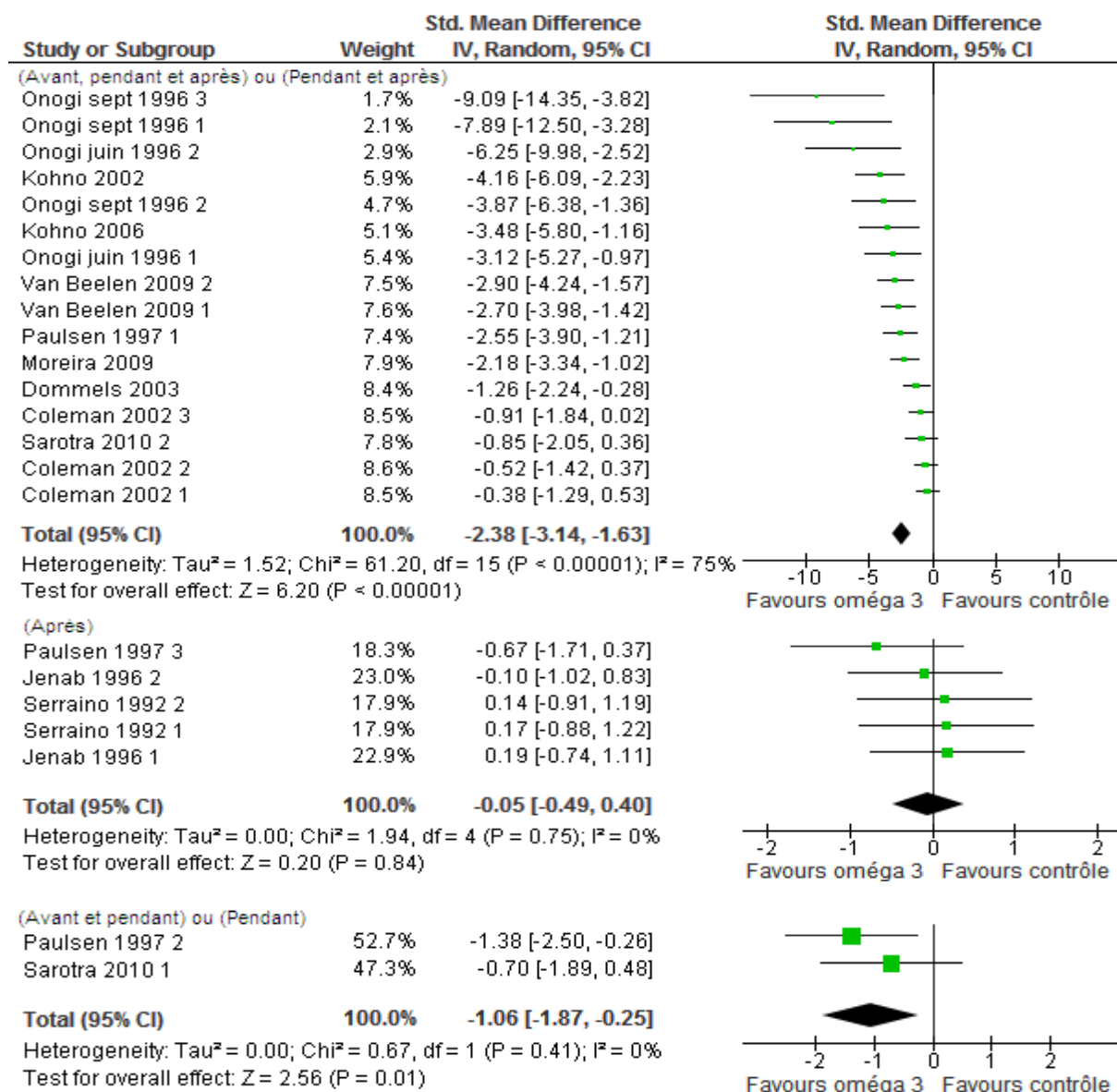


Figure 40: Forest plot pour le critère ACF, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3

Pour ce critère de jugement, l'hypothèse d'homogénéité est acceptée pour deux des sous-groupes. Elle est rejetée pour le sous-groupe « (avant, pendant et après) ou (pendant et après) », sachant qu'il rassemble 16 des 23 études disponibles pour ce critère.

L'hypothèse nulle du test d'association est acceptée uniquement pour le sous-groupe « (après) ». Dans les deux autres cas, l'effet est considéré comme significatif et d'importance faible à moyenne.

Il semblerait donc que pour ce critère de jugement, le fait de distribuer les Omega 3 après le traitement carcinogène ne permet pas de protéger la muqueuse des effets carcinogènes. Ceci met donc en évidence un effet anti-initiateur des acides gras Omega 3.

Critère de jugement cryptes aberrantes

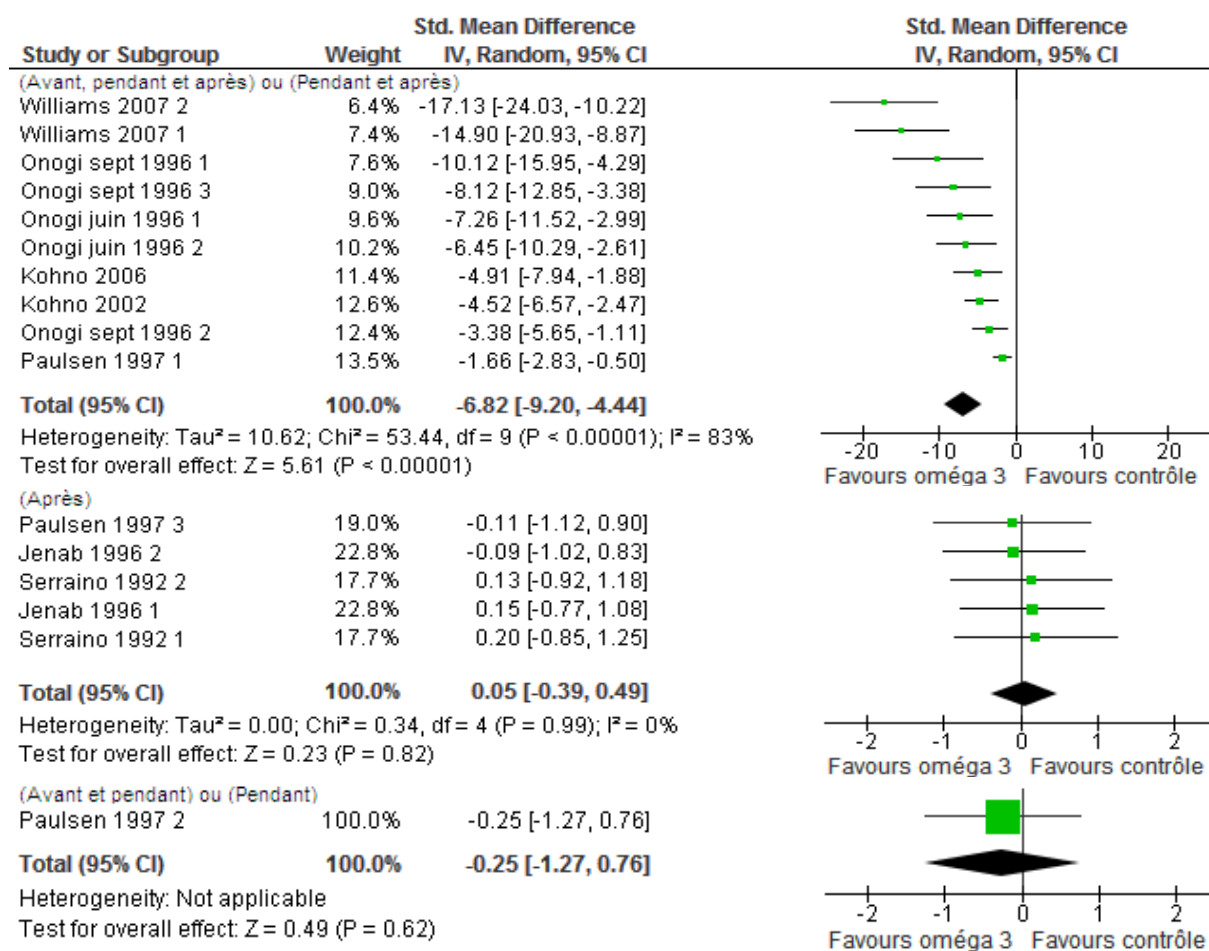


Figure 41: Forest plot pour le critère cryptes aberrantes, modèle aléatoire, en fonction de la période de distribution de l'acide gras Omega 3

Le sous-groupe « (avant et pendant) ou (pendant) » n'est une fois de plus constitué que d'une seule étude. L'effet des acides gras Omega 3 est considéré comme significatif (ES=-0,25[-1,27 ;0,76]).

Le sous-groupe « (après) » présente une homogénéité pour ce critère, mais l'hypothèse nulle du test d'association est acceptée (p=0,62).

Le sous-groupe « (avant, pendant et après) ou (pendant et après) » est hétérogène, p étant inférieur à 0,00001 et I valant 83%. L'estimation de l'effet des Omega 3 est de -6,82[-9,2 ; -4,44], effet considéré comme significatif.

Critère de jugement gros ACF

Les seules études ayant relevé le nombre de « gros ACF » sont celles faisant partie du sous-groupe « (Avant, pendant et après) ou (Pendant et après) ».

Conclusion sur le facteur de variation « période d'administration de l'Omega 3 »

Une certaine homogénéité a pu ressortir de cette méta-analyse en sous-groupe, sans pour autant qu'elle soit réellement marquée. Il est donc possible que l'importance de ce facteur de variation soit d'une taille moyenne.

D'autre part, pour chacun des critères de jugement utilisés, on constate que l'effet protecteur des acides gras Omega 3 est le plus important lorsqu'ils sont administrés pendant la phase d'initiation et la phase de promotion, et est le plus faible lorsqu'il n'est administré que pendant la phase de promotion. Ceci serait donc en faveur d'un effet anti-initiateur des acides gras Omega 3.

4.4.4. Durée totale de distribution d'acide gras Omega 3

En voulant répartir l'ensemble des études selon la durée totale de distribution de l'acide gras Omega 3, on constate que l'on retombe sur les mêmes sous-groupes que pour la méta-analyse en sous-groupe selon la durée totale de l'expérience, mis à part l'étude Reddy 1991 2.

4.5. Conclusion sur les analyses en sous-groupe réalisées

Sur les 75 sous-groupes réalisés, toutes analyses confondues, 54 révèlent un effet protecteur statistiquement significatif des acides gras Omega 3. Parmi ces 54 sous-groupes, seuls 8 présentent une homogénéité. Il semblerait donc que les analyses en sous-groupe effectuées n'ont pas permis de mettre en évidence les principaux facteurs de variation.

Les analyses en sous-groupe concernant le carcinogène nous ont permis d'aboutir à une certaine homogénéité, concernant le type de carcinogène utilisé, à part pour le sous-groupe « AOM », qui, pour chacun des critères de jugement, présente une hétérogénéité. Cependant, l'analyse en sous-groupe réalisée selon la dose d'AOM reçue a permis de lever en partie cette hétérogénéité, puisque seul le sous-groupe « 30mg » conserve son hétérogénéité. Il pourrait être intéressant de diviser ce sous-groupe à nouveau, en tenant compte de la durée de l'expérience. En effet il est fort probable que les impacts du carcinogène diffèrent selon le temps pendant lequel on le laisse agir sur l'animal.

L'analyse en sous-groupe selon la durée totale de l'expérience n'a pas permis de prouver l'importance de ce facteur de variation. Il est fort probable que les effets pro-carcinogène des traitements reçus et anti-carcinogène des acides gras Omega 3 s'annihilent et empêchent ainsi de voir l'impact du facteur temps, étant donné que la durée totale de l'expérience correspond dans la grande majorité des cas à la durée de distribution de l'acide gras Omega 3.

De même concernant la lignée de l'animal utilisée, seul le sous-groupe « F344 » ne présente aucune homogénéité. Cependant il n'est pas envisageable de diviser à nouveau ce sous-groupe, puisque de nombreux critères sont identiques : sexe, âge. Il semblerait donc simplement que la lignée utilisée ne soit pas un facteur de variation important, et donc qu'il ne conditionne pas l'effet protecteur ou non des acides gras Omega 3.

En ce qui concerne l'analyse en fonction du type d'acide gras Omega 3 utilisé, aucune homogénéité n'a été mise en évidence. Pour les analyses concernant la dose et la période d'administration des acides gras Omega 3, seuls les sous-groupes « 10-20% » et « (Avant, pendant et après) ou (Pendant et après) » conservent leur hétérogénéité quelque soit le critère de jugement utilisé. Il serait donc intéressant de réaliser une analyse en sous-groupe du sous-groupe « 10-20% » selon le type d'acide gras utilisé.

Élevage	Oméga 3			Animal	Carcinogène		Incidence tumorale	Multiplicité tumorale	Nb ACF/colon	Nb cryptes/colon	Nb gros ACF/colon						
	Durée totale	Période	Teneur	Type	Lignée	Dose AOM						Nature					
				ALA : S,h EPA+DHA : S,h	F344 : S,h SD : NS,h Douryu : S (Moreira 1988) Wistar : NE	45mg : NS,h 30mg : S,h 15mg : NE 814mg : S (Moreira 1988)	RR=0,73 IC[0,63;0,84]	AOM : S,h DMH : NS,h MNU : S,H: 0,43[0,26;0,71]	ES=-1,32 IC[-1,75;-0,89]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,71[-1,10;-0,32] MNU : NS (Nelson 1988)	ES=-1,60 IC[-2,17;-1,03]	AOM : S,h DMH : NS,h MNU : S,H: -1,25[-2,19;-0,32]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : NE MNU : NE	ES=-1,38 IC[-2,08;-0,69]	AOM : S,h DMH : NS (Moreira 2009) MNU : NE	
				ALA : S,h EPA+DHA : S,h	F344 : S,h SD : NE Douryu : NE Wistar : NE	45mg : S,h 30mg : S,h 15mg : NE 814mg : S (Moreira 1988)		ES=-1,32 IC[-1,75;-0,89]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,55[-0,82;-0,29] MNU : S,h	ES=-1,60 IC[-2,17;-1,03]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,23[-0,59;0,13] MNU : S,H: -1,25[-2,19;-0,32]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : S,H: -4,45[-5,70;-3,21] MNU : S,H: -0,09[-0,40;0,59]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : NE MNU : NE	ES=-1,38 IC[-2,08;-0,69]	AOM : S,h DMH : NS (Moreira 2009) MNU : NE
				ALA : S,h EPA+DHA : S,h	F344 : S,h SD : NS,H: -0,23[-0,59;0,13] Douryu : NE Wistar : NS,H: -0,77[-1,62;0,07]	45mg : S,H: -4,45[-5,70;-3,21] 30mg : S,h 15mg : NS,H: 0,09[-0,40;0,59] 814mg : NE		ES=-1,32 IC[-1,75;-0,89]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,05[-0,49;0,40] MNU : S,H: -1,06[-1,87;-0,25]	ES=-1,60 IC[-2,17;-1,03]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,05[-0,49;0,40] MNU : S,H: -1,06[-1,87;-0,25]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : S,H: -5,44[-6,88;-3,94] MNU : S,H: -0,09[-0,40;0,58]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : NE MNU : NE	ES=-1,38 IC[-2,08;-0,69]	AOM : S,h DMH : NS (Moreira 2009) MNU : NE
				ALA : S,h EPA+DHA : S,h	F344 : S,h SD : NS,H: 0,09[-0,40;0,58] Douryu : NE Wistar : NE	45mg : S,H: -5,44[-6,88;-3,94] 30mg : S,h 15mg : NS,H: 0,09[-0,40;0,58] 814mg : NE		ES=-1,32 IC[-1,75;-0,89]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,05[-0,39;0,49] MNU : NS (Paulsen 1997,2)	ES=-1,60 IC[-2,17;-1,03]	AOM : S,h DMH : S,H: -0,05[-0,39;0,49] MNU : NS (Paulsen 1997,2)	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : S,H: -5,44[-6,88;-3,94] MNU : S,H: -0,09[-0,40;0,58]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : NE MNU : NE	ES=-1,38 IC[-2,08;-0,69]	AOM : S,h DMH : NS (Moreira 2009) MNU : NE
				ALA : S,h EPA+DHA : S,h	F344 : S,h SD : S,h Douryu : NE Wistar : NS (Moreira 2009)	45mg : NS,h 30mg : S,h 15mg : NE 814mg : NE		ES=-1,32 IC[-1,75;-0,89]	AOM : S,h DMH : S,H: -1,33[-2,03;-0,63] MNU : S,h	ES=-1,60 IC[-2,17;-1,03]	AOM : S,h DMH : S,H: -1,33[-2,03;-0,63] MNU : S,h	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : S,H: -4,45[-5,70;-3,21] MNU : S,H: -0,09[-0,40;0,59]	ES=-2,98 IC[-4,18;-1,78]	AOM : S,h DMH : S,H: -4,45[-5,70;-3,21] MNU : S,H: -0,09[-0,40;0,59]	ES=-1,38 IC[-2,08;-0,69]	AOM : S,h DMH : NS (Moreira 2009) MNU : NE

Tableau 3 : Synthèse des résultats des méta-analyses en sous-groupe. RR= risqué relative, IC= intervalle de confiance, ES= effet standardisé, S= significatif, NS= non significatif, NE= non-estimable, H= homogène, h= hétérogène, Av= avant, Ap= après, p= pendant

4.6. Complément d'analyses

4.6.1. Dans le sous-groupe « 30mg », analyse selon la durée totale de l'expérience

Trois sous-sous-groupes ont été réalisés : « <25 semaines », « 9-15 semaines », « 1-6 semaines ». Les graphiques ne seront pas présentés ici étant donné la pauvreté de l'information apportée par ceux-ci.

Critère de jugement incidence

Pour le sous-groupe « >25 semaines », seules les études de Reddy sont disponibles. Malgré qu'elles soient toutes issues du même auteur, ce sous-groupe présente une hétérogénéité : (P = 0.007); I² = 64%. L'effet des Omega 3 est ici significatif : 0.56 [0.48, 0.65].

Aucune étude n'est disponible pour le sous-groupe « 9-16 semaines ».

Le sous-groupe « 1-6 semaines » présente quant à lui une homogénéité, p valant 1 et I valant 0%. Mais n'étant composé que de deux études, cette homogénéité n'a que peu de valeurs. L'effet des acides gras Omega est ici non significatif, avec une valeur du risque relatif de 1.00 [0.86, 1.16].

Critère de jugement multiplicité tumorale

Le sous-groupe « >25 semaines » présente toujours une homogénéité (P < 0.00001; I² = 87%), et l'effet des Omega 3 est toujours significatif, l'effet standard étant estimé à -0.96 [-1.16, -0.75].

Aucune donnée n'est disponible pour les autres sous-groupes.

Critère de jugement ACF

Aucune donnée n'est disponible pour le sous-groupe « >25 semaines ».

Le sous-groupe « 9-16 semaines » présente une homogénéité (P = 0.71; I² = 0%), mais n'est composé que des études de Coleman (3 études). L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, l'effet des acides gras Omega 3 est donc toujours significatif, l'effet standard étant de -0.60 [-1.12, -0.07].

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour le sous-groupe « 1-6 semaines » : (P = 0.04; I² = 58%), le test d'association révèle une significativité de l'effet protecteur des Omega 3, l'effet standard étant estimé à -1.72 [-2.19, -1.25].

Critère de jugement cryptes

Aucune donnée n'est disponible pour le sous-groupe « >25 semaines ».

Le sous-groupe « 9-16 semaines » ne contient que les articles de Coleman. L'hypothèse d'homogénéité est acceptée ($P = 0.63$; $I^2 = 0\%$) et l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, avec un effet standardisé très important, estimé à -15.86 [$-20.40, -11.32$].

Le sous-groupe « 1-6 semaines » n'est composé que des articles de Paulsen. Il présente une légère homogénéité, bien que celle-ci soit faible : ($P = 0.10$); $I^2 = 56\%$. L'effet protecteur des acides gras Omega 3 est ici non-significatif : -0.59 [$-1.20, 0.02$].

Critère de jugement gros ACF

Aucune donnée n'est disponible pour le sous-groupe « >25 semaines ».

Le sous-groupe « 9-16 semaines » est constitué de 5 études. Il présente une hétérogénéité marquée, l'hypothèse nulle étant rejetée, avec une valeur de p de 0.0002 et I^2 valant 82%. L'effet estimé des acides gras Omega 3 est significatif : -1.20 [$-1.67, -0.73$].

Le sous-groupe « 1-6 semaines » n'est constitué que de deux études ici du même article (Van Beelen). Il présente une homogénéité ($P = 0.74$); $I^2 = 0\%$) et l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, avec un effet standard estimé à -1.33 [$-2.03, -0.63$].

Conclusion sur le facteur de variation 30mg d'AOM selon la durée de l'expérience

Les quelques homogénéités ayant pu être mises en évidence, concerne des sous-groupes de taille très réduite et contenant bien souvent des études ici du même auteur voire du même article. Il est donc très difficile de pouvoir conclure dans ces conditions.

4.6.2. Dans le sous-groupe « 10-20% », analyse selon le type d'acide gras Omega 3 utilisé

Critère de jugement incidence

Pour le sous-groupe « ALA », composé de 4 études issues de 4 articles différents de 2 auteurs (Dwivedi et Narisawa), on constate une homogénéité : $p=0,74$ et $I^2=0\%$. Cette homogénéité est associée à un effet protecteur significatif des acides gras Omega 3 : 0.50 [$0.40, 0.64$].

En ce qui concerne le sous-groupe « EPA+DHA », il ne rassemble que 3 études dont 2 issues du même article. L'hypothèse d'homogénéité est également acceptée ici : ($P = 0.32$); $I^2 = 13\%$. L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, p valant 0,01 et le risque relatif est estimé à 0.70 [$0.52, 0.93$].

Critère de jugement multiplicité

Les mêmes études que pour le critère incidence composent le sous-groupe « ALA », mais l'hétérogénéité y est cette fois très importante : ($P < 0.00001$); $I^2 = 95\%$.

L'effet des Omega 3 est toujours significatif avec un effet standard estimé à -1.29 [-1.61, -0.97].

Le sous-groupe « EPA+DHA » n'est composé que d'une étude (Dwivedi 2003 1). L'effet des Omega 3 y est considéré comme significatif -1.04 [-1.58, -0.50].

Critère de jugement ACF

Seules deux études issues du même article (Serraino) composent le sous-groupe « ALA ». L'hypothèse d'homogénéité y est acceptée ($p = 0,97$). L'effet des acides gras Omega 3 est considéré comme non significatif, l'hypothèse nulle du test d'association étant acceptée (0,68)

Le sous-groupe « EPA+DHA » est composé de 4 études dont 3 issues du même article (Coleman 2002). L'hypothèse d'homogénéité est acceptée ici également, p valant 0,08, et l'effet des acides gras Omega 3 est significatif (-0.87 [-1.35, -0.39]).

Critère de jugement cryptes

Le sous-groupe « ALA » est composé pour ce critère des mêmes études que pour le critère ACF. L'homogénéité est toujours présente et l'effet des acides gras Omega 3 est également non significatif.

Aucune donnée n'est disponible pour le sous-groupe « EPA+DHA ».

Critère de jugement gros ACF

Aucune donnée n'est disponible pour le sous-groupe « ALA ».

Concernant le sous-groupe « EPA+DHA », on observe une hétérogénéité ($P = 0.0002$); $I^2 = 79\%$), et un effet significatif des acides gras Omega 3 : 1.04 [0.62, 1.45].

Conclusion sur le facteur de variation type et quantité d'acide gras Omega 3 distribué

Une certaine homogénéité a pu ici être mise en évidence. Celle-ci est majoritairement associée à une significativité de l'effet protecteur des acides gras Omega 3 sur la carcinogénèse colorectale chimio-induite. Il semblerait donc que le type d'acide gras Omega 3 associé à une quantité donnée (10-20% ici) soit un facteur de variation important de leur effet. Cependant, cette analyse ne nous permet pas de mettre en évidence un effet protecteur plus puissant pour l'un ou l'autre des types d'acides gras utilisés.

4.6.3. Dans le sous-groupe « (Av, p, AP) ou (P, Ap) », analyse selon la durée totale de l'expérience

Critère de jugement incidence

Le sous-groupe « >25 semaines » présente une hétérogénéité marquée ((P < 0.00001); I² = 83%). L'effet des acides gras Omega 3 est considéré comme significatif, le risque relatif calculé étant de 0.58 [0.52, 0.65].

Le sous-groupe « 9-16 semaines » n'est composé que d'une seule étude (Nelson 1988), et le risque relatif est de 0.92 [0.73, 1.17], témoignant d'un effet non-significatif des Omega 3.

Le sous-groupe « 1-6 semaines » présente une homogénéité ((P = 1.00); I² = 0%), mais il est composé de 6 études dont 5 provenant du même auteur (Onogi). L'effet des acides gras Omega 3 n'est pas significatif ici, l'intervalle de confiance du risque relatif contenant la valeur 1 : 1,0 [0.88, 1.14].

Critère de jugement multiplicité

Le sous-groupe « >25 semaines » est toujours hétérogène, l'hypothèse d'homogénéité étant rejetée avec P < 0.00001 et I² = 89%. L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, l'effet standardisé étant estimé à -1.22 [-1.41, -1.04].

Le sous-groupe « 9-16 semaines » ne contient qu'une étude (Nelson 1988), où l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, et l'effet standard est estimé à -0.58 [-1.31, 0.14].

Critère de jugement ACF

Seule l'étude Moreira 2009 compose le sous-groupe « >25 semaines, et montre un effet significatif des Omega 3, celui-ci étant estimé à -2.18 [-3.34, -1.02].

Le sous-groupe « 9-16 semaines » est composé de 4 études dont 3 issues du même article (Coleman 2003). L'hypothèse d'homogénéité est acceptée ((P = 0.84); I² = 0%), et l'effet protecteur des Omega 3 est significativement positif : -0.64 [-1.12, -0.15].

Le sous-groupe « 1-6 semaines présente une légère homogénéité ((P = 0.004); I² = 62%), et montre un effet significatif des Omega 3, l'effet standardisé étant estimé à -2.72 [-3.24, -2.20].

Critère de jugement cryptes

Aucune donnée n'est disponible pour le sous-groupe « >25 semaines ».

Le sous-groupe « 9-16 semaines » n'est constitué que de deux études issues du même article (Williams 2007). Il n'est pas étonnant d'y constater une homogénéité, et

l'effet protecteur des Omega 3 est ici significatif et très important :-15.86 [-20.40, -11.32].

Le sous-groupe « 1-6 semaines » présente quant à lui une hétérogénéité : $P = 0.0007$ et $I^2 = 72\%$. L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée, et l'effet standardisé estimé à -3.38 [-4.20, -2.56].

Critère de jugement gros ACF

Le sous-groupe « >25 semaines » n'est constitué que de l'étude Moreira 2009. L'hypothèse nulle du test d'association est ici rejetée, l'effet standardisé étant estimé à -0.47 [-1,36, 0.42].

Les deux autres sous-groupes ne présentent pas d'homogénéité. L'effet standardisé témoigne d'un effet significatif dans les deux cas, celui-ci étant de -1.20 [-1,67,-0.73] pour le sous-groupe « 9-16 semaines et de -1.15 [-1.72,-0.58] pour le sous-groupe « 1-6 semaines ».

Conclusion sur le facteur de variation période de distribution de l'acide gras Omega 3 et durée de l'expérience

Une certaine homogénéité a pu être mise en évidence. Mais celle-ci est souvent associée à une faible taille du ou des sous-groupes concernés. Il semblerait donc que nos données soient insuffisantes pour conclure sur l'importance de ce facteur de variation.

4.7. Conclusion sur l'ensemble des analyses

Les analyses en sous-groupes supplémentaires nous ont permis de préciser certains facteurs de variation majeurs concernant l'efficacité des acides gras Omega 3 en tant qu'inhibiteurs de la cancérogénèse.

Les analyses en sous-groupes précédentes, avaient déjà révélé l'importance du facteur de variation « type de carcinogène utilisé », puis de la « dose d'AOM utilisée ». Le facteur « Lignée » concernant les animaux ne présentait lui pas d'importance significative.

Les analyses en sous-groupes supplémentaires nous ont permis de préciser un facteur de variation important « Type et dose d'administration de l'acide gras Omega 3 », facteur totalement intrinsèque aux acides gras Omega 3, et donc très intéressant pour leur éventuelle utilisation. De même concernant le « AOM à 30mg/kg et durée de l'expérience. Il semblerait que la durée totale de l'expérience, après induction de la cancérogénèse par de l'AOM à 30mg/kg soit un facteur de variation important.

(Av, p, AP) ou (p, AP) Selon la durée totale	10-20% d'oméga3	AOM à 30mg/kg	Incidence tumorale				
			Incidence tumorale	Multiplicité tumorale	Nb ACF/colon	Nb cryptes/colon	Nb gros ACF/colon
RR=0,73 IC=[0,63;0,84] >25 se: S,h 9-16 se: NE 1-6 se: NS,H 1,00 [0,88,1,14]	ALA: S,H 0,50 [0,40,0,64] EPA+DHA: S,H 0,70 [0,52,0,93]	>25 se: S,H 0,96 [-1,16,-0,75] 9-16 se: NE 1-6 se: NE	ES=-1,32 IC=[-1,75;-0,89]	ES=-1,60 IC=[-2,17;-1,03]	ES=-2,98 IC=[-4,18;-1,78]	ES=-1,38 IC=[-2,08;-0,69]	
>25 se: S,h 9-16 se: S,0,58 [0,52,0,65] (Nelson 1988) 1-6 se: NS,H 1,00 [0,88,1,14]	ALA: S,h EPA+DHA: S,-1,04 [-1,58,-0,50] (Dwivedi 2003 1)	>25 se: S, NE 9-16 se: S,H -0,60 [-1,12,-0,07] 1-6 se: S,h	ES=-2,18 IC=[-3,34,-1,02] (Moreira 2009)	>25 se: NE 9-16 se: S,h 1-6 se: S,h	>25 se: NS -0,47 [-1,36,0,42] (Moreira 2009)	>25 se: S,h 9-16 se: S,h 1-6 se: S,h	

Tableau 4 : Synthèse des résultats des méta-analyses en sous-groupe complémentaires. RR= risqué relative, IC= intervalle de confiance, ES= effet standardisé, S= significatif, NS= non significatif, NE= non-estimable, H= homogène, h= hétérogène, se= semaine

Discussion

L'ensemble des méta-analyses réalisées nous ont permis, d'une façon globale, de mettre en évidence l'existence d'un effet protecteur des acides gras Omega 3 contre la cancérogénèse colorectale chimio-induite chez les rongeurs de laboratoire.

Cet effet est statistiquement significatif, et considéré comme moyen, aux vues des valeurs obtenues. En ce qui concerne l'incidence tumorale, le risque relatif obtenu est de 0,73, l'intervalle de confiance à 95% étant égal à [0,63;0,84]. Pour les critères de jugement multiplicité tumorale, nombre d'ACF et nombre de gros ACF, l'effet standardisé tourne autour de 1,43, avec une moyenne de -2 pour la valeur basse de l'intervalle de confiance, et de 0,87 pour la valeur haute. Concernant le critère cryptes aberrantes, l'effet estimé est plus important, avec une valeur de 2,98 et un intervalle de confiance égal à [-4,18;-1,78].

Ces résultats mettent en avant l'intérêt qu'il pourrait y avoir à utiliser les acides gras Omega 3 dans la chimioprévention humaine. Le problème de leur validité se pose alors. En effet, cette étude nous a également permis de mettre en évidence l'existence de nombreux facteurs de variation. Ceux-ci introduisent parfois une hétérogénéité persistante, malgré la séparation en sous-groupes, ce qui nous amène à la question suivante : la technique de méta-analyse utilisée ici est-elle adaptée pour traiter des études avec autant de facteurs de variation ? Pourra-t-on par la suite appliquer ces résultats, et quelle pourraient être ces applications ? Ceux-ci sont-ils extrapolables à l'homme ? Quelle est la place de l'importance des acides gras Omega 3, par rapport aux nombreuses autres substances déjà évaluées ? Et enfin, comment serait-il possible d'intégrer ces aliments au régime alimentaire humain ?

1. Évaluation de la technique d'analyse de données utilisée

1.1. Biais de publication

Une méta-analyse doit, par principe, regrouper tous les essais réalisés dans le domaine. Le problème réside dans le fait que ceux-ci sont généralement soumis à une publication sélective. Il existe plusieurs causes à cela. Tout d'abord, l'autocensure des auteurs : lorsqu'un résultat d'expérience est non significatif, l'auteur peut considérer que son résultats est sans intérêt pour la communauté scientifique, ou encore que l'expérience ne s'est pas déroulée de la façon dont ils l'espéraient, et qu'il serait plus intéressant de la tenter une nouvelle fois. Ensuite, une sélection a lieu au niveau des comités de lecture, qui auraient plutôt tendance à rejeter un article dont les résultats ne

sont pas significatifs [107]. Enfin, de nombreux essais sont réalisés, sans que ceux-ci ne soient destinés à la publication, notamment concernant l'industrie pharmaceutique.

Dans notre cas, nous avons mis en évidence le fait qu'il existe une forte probabilité qu'un biais de publication soit effectif. L'important est alors de montrer que ce phénomène entraîne, ou non, des conséquences au niveau des résultats de notre méta-analyse. Pour cela, la première étape est de rechercher le nombre d'essais ne montrant pas d'effet traitement qu'il faut ajouter à la méta-analyse, pour obtenir un résultat compatible avec l'absence d'effet de traitement.

L'algorithme « Trim and fill » nous a permis de constater qu'une fois le biais de publication « corrigé », l'effet des acides gras Omega 3 conservait sa qualité de significatif. Il semblerait donc que le biais de publication existant ne remette pas en cause les résultats obtenus. En revanche, il est possible que l'effet estimé obtenu soit légèrement surestimé par rapport à la réalité, du fait de ce biais.

1.2. Répartition des données et loi normale

Pour être utilisées dans la méta-analyse, il est indispensable que les données soient réparties selon une loi normale. Nous nous sommes basé sur le postulat suivant : les données disponibles sous forme de moyenne +/- écart-type ont été admises comme étant réparties selon une loi normale. Pour vérifier ce principe non démontré, nous ne disposons que de très peu de moyens. En effet, la seule indication qui pourrait nous permettre de remettre en cause ce principe est la valeur du rapport moyenne/variance. Si celui-ci est inférieur à 1, alors la probabilité pour laquelle les données ne suivent pas une loi normale se trouve augmentée. Le cas se présente plusieurs fois, principalement pour le critère de jugement multiplicité tumorale (13 valeurs sur 36, concernant 10 études sur 48), critère pour lequel on obtient le plus d'hétérogénéité, et une seule fois pour un autre critère (gros ACF, Kohno 2002, groupe Omega 3). Cependant, le manuel d'utilisation du logiciel Revman [106] précise que les méthodes d'analyses utilisées ici ne sont que peu influençable par la dissymétrie. Nous aurons donc plutôt tendance à considérer que les résultats sont corrects de ce point de vue là.

1.3. Homogénéité/hétérogénéité

Les protocoles utilisés dans les différentes études rassemblées varient énormément d'une expérience à l'autre. En effet, la composition de l'aliment distribué, le produit carcinogène utilisé, ou encore la source d'acide gras Omega 3, ou la source de graisse contrôle, sont autant de facteurs ayant un impact plus ou moins marqué sur l'effet du traitement. Il n'est donc pas surprenant que celui-ci diffère d'une étude à l'autre.

Malgré le tri effectué dans les expériences, de manière à homogénéiser au maximum les conditions de réalisation des expériences, nous pouvons nous poser la

question de la validité des résultats obtenus : l'effet commun calculé correspond-il à un effet réel ?

Notre méta-analyse a débuté par un calcul global se basant sur un modèle fixe. Par la suite, le modèle aléatoire a été utilisé, car il permettait d'intégrer la variabilité de l'effet du traitement au niveau des calculs. L'effet moyen calculé en modèle fixe se trouve inférieur à celui obtenu en modèle aléatoire, particulièrement en ce qui concerne le critère de jugement cryptes aberrantes.

1.4. Analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupes permettent de rechercher l'origine de l'hétérogénéité observée. Chaque facteur de variation identifié a été à l'origine d'une méta-analyse en sous-groupe, de façon à identifier celui ou ceux à l'origine de la variabilité de l'effet traitement entre les différentes études.

Pour que ces analyses en sous-groupe soient intéressantes, elles ne doivent comporter ni trop, ni pas assez d'études. En effet, si un sous-groupe contient plus de 75% des études de la méta-analyse globale, et un autre seulement deux études, il est difficile de conclure à quoique ce soit, puisque le sous-groupe majoritaire aura forcément des valeurs proches de celles obtenues lors de la méta-analyse globale, avec la plupart du temps, une hétérogénéité conservée, et l'autre groupe sera probablement homogène, mais cette homogénéité n'étant basée que sur deux ou trois études, elle reste relative.

Se pose également la question du nombre d'analyses en sous-groupe à effectuer, qui, lui aussi, ne doit être ni trop élevé, ni trop bas. En effet, si nous nous attardons sur de trop nombreux facteurs, il en est probablement qui seront insignifiants, comme par exemple le nombre d'opérateurs différent s'étant occupé des rongeurs durant la durée du protocole expérimental. C'est un facteur qui peut certes avoir une influence : selon la fréquence de nettoyage des cages, l'attitude envers les rongeurs, ou encore le temps passé avec eux, peuvent avoir une influence sur le comportement des rats, et donc sur leur alimentation. Seulement il est peu probable que ceci ait une répercussion significative sur la cancérogénèse colorectale. Cependant cela aurait peut-être permis de « mettre en évidence » un effet significativement différent des acides gras Omega 3 selon ces critères. En effet, la multiplication des analyses en sous-groupe augmente la probabilité d'obtenir un test significatif uniquement par hasard. Les analyses en sous-groupes effectuées dans notre travail ont été réalisées en fonction de connaissances scientifiques permettant d'expliquer l'importance de chaque facteur étudié. Celles-ci nous semblent donc justifiées. Il est possible également, que nous n'ayons pas réalisé suffisamment d'analyses en sous-groupe.

Un autre souci au niveau des analyses en sous-groupe, est que celles-ci ne tiennent pas compte des interactions qui peuvent exister entre les différents facteurs,

point qui sera détaillé ci-après, ni des facteurs liés. En effet, certains facteurs sont liés entre eux, comme, dans notre cas le carcinogène « MNU » est lié à la voie d'administration « intrarectale ». Il est alors extrêmement difficile de conclure dans ce cas, les possibilités étant multiples : il se peut que les facteurs soient associés pour avoir l'effet constaté, ou seul l'un deux possède une influence réelle, celle de l'autre étant insignifiante, ou alors il se peut également qu'il y ait un troisième facteur lié, non identifié, qui soit lui, responsable de l'effet,...

1.5. Interactions entre les facteurs de variabilité

Les analyses en sous-groupe nous ont permis d'étudier les facteurs de variabilité de façon indépendante. Cependant, cette technique ne prend pas en compte l'existence éventuelle de liens entre certains facteurs.

Il existe un outil utilisé en méta-analyse, appelé méta-régression, qui permet de modéliser la taille de l'effet en fonction d'une ou plusieurs covariables, en employant des techniques de régression. Au niveau des analyses en sous-groupe, la modélisation de l'effet permet d'obtenir une analyse plus fine, mais n'apporte pas forcément d'informations supplémentaires par rapport à une analyse en sous-groupe bien conduite. Le logiciel Revman® ne permettant pas de réaliser de méta-régression, nous nous en sommes tenus aux analyses en sous-groupe réalisées.

1.6. Utilisations de plusieurs études issues du même article

De nombreux articles ont permis de nous fournir plusieurs études, le plus souvent 2, et parfois 3. Certaines fois, le groupe témoin a été compté trois fois, de façon à inclure les résultats de différents groupes Omega 3 ayant une importance similaire, mais un intérêt différent. Le but était donc d'augmenter la puissance statistique des tests utilisés, et de détecter de plus petits effets.

En revanche, il est vrai que cette méthode a des risques d'augmenter la probabilité d'avoir des facteurs liés. En effet, lorsqu'un sous-groupe est homogène, mais présente en grande partie les études d'un même auteur, nous avons plutôt tendance à imputer ce résultat aux facteurs liés qu'au hasard.

Toutes les études incluses correspondent aux critères fixées dans le protocole.

1.7. Interprétation des résultats non-significatifs

Un résultat non significatif peut être expliqué par deux hypothèses : soit l'effet moyen du traitement est proche de la nullité (effet standardisé proche de zéro, ou risque relatif proche de la valeur 1), avec un intervalle de confiance relativement étroit. Soit

l'effet est nettement défini (positif ou négatif), mais l'intervalle de confiance se trouve suffisamment étendu pour englober la valeur correspondant à un effet nul.

Ces deux cas aboutissent à un résultat non significatif, mais il semble pourtant qu'ils ne traduisent pas exactement le même effet. Dans le premier cas, l'intervalle étant plus étroit, l'estimation se trouve plus précise, et la probabilité pour l'effet d'être nul est bien plus élevée que dans le second cas.

2. Application des résultats obtenus

Cette méta-analyse a été réalisée à partir d'études de chimioprévention. L'objectif de celles-ci, est d'identifier les substances ayant un rôle protecteur en ce qui concerne le cancer, dans le but de pouvoir les intégrer dans l'alimentation humaine.

Les études incluses dans notre travail ont été réalisées sur des rongeurs de laboratoire, auxquels un traitement carcinogène a été administré. Les conditions diffèrent donc grandement des cas que l'on peut trouver en humaine. Se pose alors la question de l'extrapolation de ces résultats aux cas humains.

2.1. Extrapolation des résultats de méta-analyses à l'espèce humaine

2.1.1. Induction de la cancérogénèse chez les rongeurs

Les rongeurs sont, de loin, le modèle le plus utilisé pour la réalisation d'études expérimentales animales en laboratoire. Ces modèles présentent de nombreux avantages, notamment une haute reproductibilité, un faible coût d'entretien, une petite taille, et de nombreux modèles génétiquement modifiés sont disponibles.

L'utilisation des rongeurs comme modèle expérimental des tumeurs colorectale chimio-induite s'effectue depuis des dizaines d'années. Une étude datant de 1952 avait permis de mettre en évidence le fait que des injections de 4-aminodiphenyl and 3,2-dimethyl-4-aminodiphenyl effectuées sur des rats blancs entraînaient le développement de tumeurs coliques. [108]

L'AOM et le DMH sont les agents carcinogènes les plus utilisés. Ceci est dû à leur organotropisme pour la cancérogénèse colique. Un traitement répétitif des rongeurs avec ces substances entraîne des tumeurs colorectales possédant la plupart des caractéristiques pathologiques fréquemment rencontrées chez les humains atteints de cancer du colon [109]. En effet, la plupart des anomalies cellulaires et biochimiques présentes au niveau des carcinomes humains se retrouvent chez les rongeurs chimio-induits. Ces anomalies incluent la dérégulation du métabolisme de l'acide arachidonique, l'élévation de l'activité de la cyclooxygénase COX-2, avec une augmentation simultanée de la production de prostaglandine E2, des altérations de l'ornithine décarboxylase, et

des niveaux de polyamine, une libération accentuée de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, les modèles carcinogènes chez les rongeurs ont fait leurs preuves particulièrement concernant leur utilité pour le test et l'étude d'agents anti-cancer Il a été prouvé que ceux-ci sont particulièrement utiles pour la recherche d'agents anti-cancer qui ciblent les protéines surexprimées dans les cancers du côlon humain, comme notamment les acides gras Omega 3. [110]

2.1.2. Critères de jugement

Les critères de jugement de référence sont l'incidence et la multiplicité tumorale. Ces deux critères ont pu être étudiés dans notre méta-analyse. L'incidence tumorale était présente dans de nombreuses études, même si 9 études sur 29 avaient une incidence égale à 100% à la fois dans le groupe témoin et le groupe contrôle, ceci nous apportant peu d'information.

Les ACF sont des lésions pré-néoplasiques, et donc non tumorales. Ceux-ci sont souvent corrélés à l'apparition de tumeurs, c'est pourquoi ils sont très souvent utilisés comme critères de jugement dans les études de chimioprévention. Bird fut le premier à développer une méthodologie utilisant les ACF, celle-ci permettant d'identifier et de qualifier les altérations macroscopiques de la surface du colon. Grâce au bleu de méthylène, il était alors possible de distinguer la taille, l'épaisseur du revêtement épithélial et l'augmentation de la zone péricryptale. Les ACF apparaissent généralement après deux semaines de traitement carcinogène. [110]

D'autre part, on constate que dans la plupart des cas, les auteurs ont choisis, soit de s'intéresser à l'incidence et à la multiplicité tumorale, soit se sont concentrés sur le dénombrement des ACF et cryptes aberrantes. Ceci s'explique par le fait que ces deux types d'études sont menés de manière différente : les études s'intéressant aux ACF sont réalisées sur une durée allant de quatre semaines à trois mois, alors que celles s'intéressant à la multiplicité durent en général de six mois à deux ans. La seconde a donc plus de crédibilité, mais la première permet d'avoir des résultats beaucoup plus rapidement, avec un coup limité. Ainsi, dans la totalité des études incluses, aucune ne dispose à la fois de la multiplicité tumorale, et du dénombrement soit des ACF, soit des cryptes aberrantes. L'incidence tumorale, quand elle est disponible, reste alors la seule donnée permettant de comparer les études entre elles. Ce choix des auteurs créé donc une ségrégation des études, mettant un obstacle de plus à l'étude des facteurs de variation.

De même, en comparant plusieurs sous-groupes, on s'aperçoit que selon les critères de jugement utilisés, l'effet des acides gras Omega 3 sera plus important pour un sous-groupe donné, avec un certain critère de jugement, et moins important pour le même sous-groupe en prenant en compte un autre critère. Se pose alors la question du ou des critères de jugement, qui seraient les plus représentatifs du modèle humain.

2.1.3. Lignée/ souche des animaux utilisées

Différentes lignées sont utilisées selon les études incluses. Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'existence d'un facteur de variation en rapport avec la lignée de rat utilisée, du fait que la grande majorité des études incluses utilisait des rats mâles F344. Très peu de données étaient donc disponibles pour les autres lignées.

2.1.4. Régime alimentaire

Le rat, tout comme l'homme, est un mammifère omnivore dont le tube digestif ainsi que le métabolisme de digestion sont assez similaires. Ainsi l'extrapolation des résultats obtenus à l'espèce humaine ne devrait pas poser de problème.

On peut cependant noter que d'une façon générale, les rongeurs de laboratoires ont un régime alimentaire composé essentiellement de céréales, ce qui n'est pas le cas des hommes.

Concernant la matière grasse « contrôle » utilisée, le plus souvent les auteurs ont distribué un acide gras Omega 6. Ce choix est judicieux car les régimes alimentaires occidentaux sont justement trop riches en acides gras Omega 6. Se pose alors la question de l'impact des différentes sources de ces acides gras utilisés sur la cancérogénèse colorectale. En effet, les acides gras Omega 3 seraient protecteur face à ce phénomène, contrairement aux Omega 6 qui eux seraient promoteurs. Il est donc fort possible que selon la source d'acides gras Omega 6 à laquelle est comparé l'acide gras Omega 3, on obtienne un effet protecteur donc l'importance peut tenir aussi bien de l'un que de l'autre. Dans l'article de Reddy 2001 [100], les auteurs ont utilisé comme source d'acides gras « contrôle » un mélange de graisses correspondant à celles que l'on retrouve dans le régime alimentaire nord américain, modèle correspondant donc particulièrement à ce que l'on retrouve chez l'homme.

2.1.5. Conclusion sur l'extrapolation des résultats

Les modèles actuellement utilisés et sur lesquels nous nous sommes basés pour réaliser ce travail semblent être tout à fait correct pour l'extrapolation des résultats à l'homme.

Il existe néanmoins d'autres possibilités qui pourraient permettre de nous rapprocher d'avantage du modèle humain. En effet, il serait vraiment intéressant de pouvoir utiliser le modèle de Newmark [91], très intéressant du fait de la non-utilisation de carcinogènes, et donc se rapprochant au mieux de la carcinogénèse colique ayant lieu chez l'homme.

Toutefois, il est évident que ce modèle n'est pas idéal et qu'il est nécessaire de prendre des précautions pour extrapoler ces résultats. D'une manière générale, aucune

des analyses réalisées n'a pu mettre en évidence un effet promoteur des acides gras Omega 3 sur la cancérogénèse.

Nous ne nous sommes pas intéressés aux expériences menées sur les souris transgéniques. Néanmoins, le cancer colorectal est grandement favorisé lors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ainsi, les nombreuses études menées sur des souris mutées de façon à mimer au mieux les maladies inflammatoires chroniques, semblent elles aussi être un bon modèle.

Très récemment, une étude clinique a été publiée sur le sujet [112]: C'est une étude multicentrique, réalisée en double aveugle sur des patients présentant à la fois des ACF et des polypes colorectaux, et pour lesquels une polypectomie était programmée. Le nombre d'ACF de chaque patient a été relevé par coloscopie au tout début de l'étude. Ils ont ensuite été répartis de façon aléatoire en deux groupes : l'un traité, recevant 3 gélules par jour de 900mg d'EPA, et l'autre recevant également 3 gélules, celles-ci correspondant au placebo. Après un mois de traitement, un examen coloscopique fut à nouveau réalisé, suivi de la polypectomie.

2.2. Comparaison des propriétés chimio-protectrices des acides gras Omega 3 à d'autres substances évaluées chez les rongeurs

D'autres substances ont été testées du point de vue de leurs propriétés chimio-protectrices, et ont également fait l'objet de méta-analyses [111], [113], [114], [115], [43]. Leurs résultats sont présentés ici, avec ceux obtenus dans notre travail.

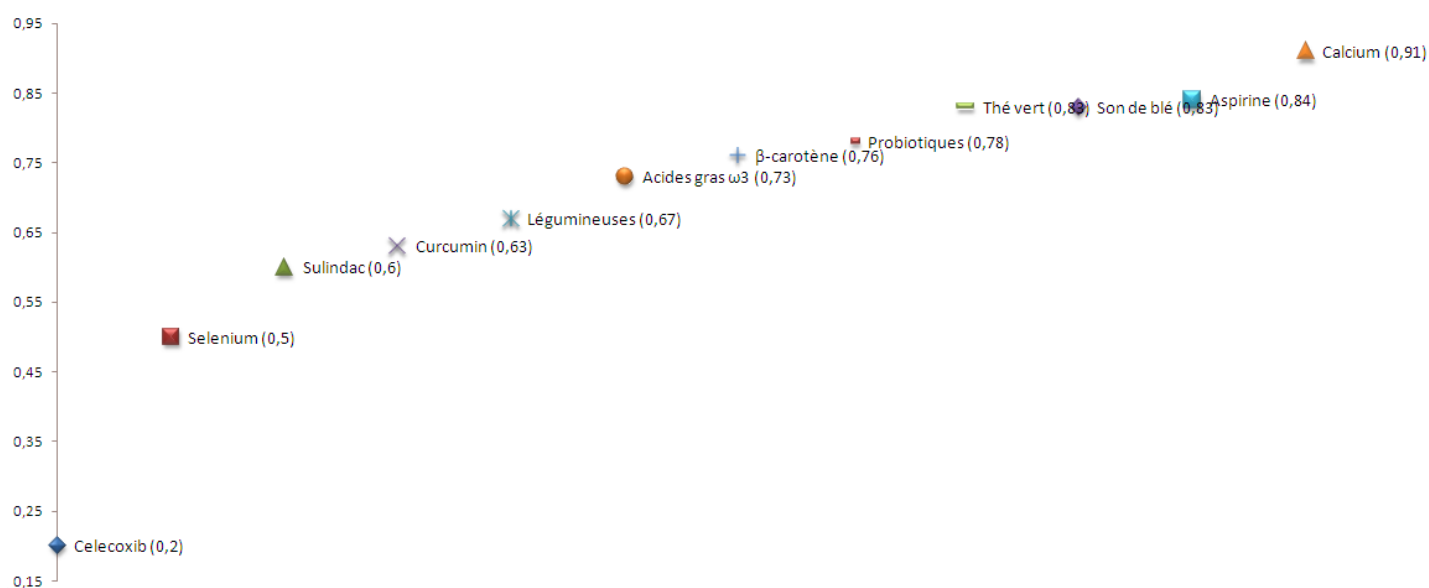


Figure 42 : Comparaison du risque relatif associé à différentes substances sur le risque relatif de cancer colorectal chimio-induit chez les rongeurs. Le nom de chaque substance est suivi du risque relatif associé.

La figure 47 met en évidence le fait que les acides gras Omega 3 ont un effet protecteur dans la moyenne des effets des agents pour lesquels des méta-analyses ont été réalisées. Leur efficacité est plus importante que celle de la majorité des facteurs nutritionnels testés. Elle est moins importante que celle des anti-inflammatoires anti-COX2, cependant ceux-ci ont des inconvénients de prix et d'effets secondaires, le celecoxib présentant une toxicité cardiaque. Les acides gras Omega 3 sont de plus considérés comme protecteurs en matière de santé cardio-vasculaire et sur le vieillissement cérébral.

Comment intégrer la consommation d'acides gras Omega 3

2.2.1. Stade d'administration

Chez l'homme, à l'heure actuelle, les tests de dépistage existants ne permettent pas de détecter un cancer au stade d'initiation, mais seulement à partir du stade de progression.

D'après les méta-analyses en sous-groupes réalisées dans ce travail, les acides gras Omega 3 ont un effet protecteur significatif sur le cancer du colon chimio-induit quelque soit leur période d'administration.

Cependant, une étude britannique publiée le 12 septembre dernier [116], ayant pour objectif de mettre en évidence le rôle protecteur des Omega 3 sur les maladies cardiovasculaires, fait jizzer la presse, remettant en cause, d'une façon générale, le rôle des acides gras Omega 3. Le public étant sans cesse confronté à des informations contradictoires a du mal à se faire sa propre opinion.

2.2.2. Modes de distribution/consommation potentiels des Omega 3

Aliments

Comme nous l'avons vu précédemment, les acides gras Omega 3 sont présents de façon naturelle dans de nombreux aliments. Certaines populations mondiales consomment actuellement des quantités d'acides gras Omega 3 tout à fait satisfaisantes par rapport au taux Omega 6/Omega 3 conseillé par l'ANSES (5/1). La première étape consisterait donc à sensibiliser le public pour qu'il augmente la quantité d'aliments contenant des Omega 3 dans son alimentation quotidienne.

Compléments alimentaires

Il existe de nombreux compléments alimentaires dans le commerce contenant des Omega 3. Les vertus qui leur sont associées sont souvent très nombreuses (rôle anti-inflammatoire, « protecteur du mauvais cholestérol », effets bénéfiques contre le stress, l'acné, le cancer, la dépression, les maladies cardio-vasculaires, la fatigue chronique, ...).

2.2.3. Choix d'une source d'acide gras Omega 3 pour la chimioprévention du cancer du côlon chez l'homme

Quel type d'Omega 3 choisir ?

La méta-analyse en sous-groupe en fonction du type d'acide gras Omega 3 distribué, puis celle en fonction du type et de la teneur (10-20%) n'ont pas permis de mettre en évidence un type plus protecteur qu'un autre.

Les acides EPA et DHA peuvent être synthétisés par l'organisme humain à partir de l'acide ALA, mais seulement en faible quantité. Ainsi, il est important de consommer des sources d'acide gras Omega 3 différentes.

De quelle manière les consommer ?

Les oméga-3 sont des molécules fragiles. Pour être efficaces, ils doivent rester biologiquement actifs et pour cela ne subir aucun raffinage. Ils sont en effet dégradés sous l'effet de l'oxydation, que celle-ci intervienne par voie chimique, du fait de l'oxygène atmosphérique ou par la cuisson à des températures élevées. La cuisson à la poêle peut permettre de ne dégrader que peu les Omega 3, si celle-ci est faite rapidement. En revanche, la cuisson par immersion dans un bain d'huile peut entraîner la formation de composés d'oxydation qui sont particulièrement nocifs. La congélation, mais aussi le fumage dans un but de conservation, sont également source de pertes importantes (jusqu'à 70%) A l'inverse, la mise en conserve par appertisation a prouvé qu'elle préserve les Omega 3 des sardines et des maquereaux pendant plus de deux ans.

Une étude de 2005 a permis de mettre en évidence une méthode permettant une protection des acides gras Omega 3 contenus dans les émulsions lactées enrichies en huile de poisson, grâce notamment à l'ajout d'huile de colza, riche en vitamine E. [117]

De façon anecdotique, le foie de morue fumé en conserve est une source très riche et peu coûteuse en DHA et EPA. L'huile dans laquelle nage le foie est uniquement de l'huile de foie de morue pure (cf. base de données de l'USDA). Elle s'oxyde rapidement, mais peut-être consommée en vinaigrette avec de l'huile d'olive, qui possède une action anti-oxydante.

Conclusion générale

Nous avons démontré que les acides gras Omega 3 exercent globalement un effet protecteur contre la cancérogénèse 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 0,73, avec un intervalle de confiance à 95% égal à [0,63 ; 0,84]. Pour le critère de jugement ACF, nous avons trouvé un effet standardisé égal à -1,60, avec un intervalle de confiance à 95% égal à [-4,24 ; -1,57].

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de variation de l'effet protecteur des acides gras Omega 3. Cet effet varie en fonction de la dose du carcinogène administré, l'effet protecteur semblant prendre de l'importance lorsque la dose administrée augmente. Un autre facteur de variation important semble être de type d'acide gras oméga 3 utilisé, pour une teneur totale de l'alimentation en Omega 3 de 10 à 20%.

Nous pensons que le modèle animal utilisé est correct pour évaluer l'efficacité des acides gras Omega 3 pour la prévention du cancer colorectal. L'extrapolation des résultats obtenus à l'espèce humaine ne paraît donc pas aberrante, mais elle doit être faite avec précaution.

Les acides gras Omega 3 font partie des aliments que nous pouvons consommer quotidiennement. Même si les études actuelles ne sont pas toujours d'accord au niveau de la signification statistique de l'effet protecteur de ces nutriments sur les différentes pathologies testées, il serait bon de sensibiliser le public à une consommation plus importantes de poissons, algues, colza,... comme il est fait depuis quelques temps pour les fruits et légumes.

Conclusion personnelle

Ce sujet de thèse m'a particulièrement intéressé car il traite d'un problème actuel et répandu : le cancer du colon. C'est une pathologie qui semble de plus en plus importante en termes d'incidence. Le fait que cette pathologie puisse être directement en lien avec l'alimentation est très intéressant, car cela signifierait que le simple fait de modifier notre alimentation permettrait de nous en préserver. Les acides gras Omega 3 font beaucoup parler d'eux, parfois comme agents protecteurs, et parfois comme n'ayant aucun intérêt bénéfique particulier. J'étais donc curieuse de réaliser cette méta-analyse, et je suis heureuse que celle-ci ait pu donner des résultats significatifs en faveur de leur effet protecteur sur le cancer du colon.

Il est vrai que ce sujet peut paraître éloigné du métier de vétérinaire praticien au quotidien. Bien qu'il traite en partie des rongeurs, l'objectif à long terme se situe plus au niveau de l'espèce humaine. Cependant, le métier de vétérinaire est très impliqué dans la recherche effectuée sur les animaux, nous y avons notamment un rôle de surveillance des conditions de réalisation des expériences, ainsi que de conseils pour la mise en place de celles-ci. De plus, l'évolution de la prise en charge de pathologies chez les animaux est principalement basée sur des techniques humaines, extrapolées par la suite aux différentes espèces animales. Les Omega 3 sont déjà disponibles en tant que complément alimentaires pour certains animaux, notamment les chiens et les chats. Leur indication ne comprend pas encore le cancer du colon, mais il est bien possible que, par la suite, lorsque leur indication se sera tout d'abord précisée pour l'espèce humaine, on prescrive également une complémentation nutritionnelle en acides gras Omega 3, notamment pour les animaux souffrant de maladies intestinales inflammatoires chroniques.

Au-delà de cette possible application vétérinaire, cette thèse m'a permis de me réapproprier et d'approfondir certaines notions, notamment en statistiques, cancérologie, et métabolisme de certaines molécules inflammatoires, à partir des acides gras Omega 6 et Omega 3, notions qui, par ailleurs, sont couramment utilisées en médecine vétérinaire. Ce travail m'a également permis de prendre conscience de certains problèmes dans des domaines variés.

Métaboliquement parlant, les acides gras Omega 3 semblent avoir une importance capitale dans l'équilibre de l'ensemble du mécanisme d'inflammation de l'organisme. De nombreuses études se posent encore la question de l'intérêt ou non de ces nutriments, alors que d'autres permettent de découvrir petit à petit le mécanisme à l'origine de leur effet bénéfique. Il est fort dommage que les équipes travaillant sur cette question ne mettent pas d'avantage leurs résultats en commun. Cependant, j'imagine fort bien que ce problème est présent quelque soit le sujet d'étude.

Les habitudes alimentaires ont énormément évolué depuis le milieu du XX^{ème} siècle. L'alimentation actuelle est particulièrement riche en graisses et en aliments à haute densité énergétique. La consommation de viandes, de produits laitiers comme les yaourts et le fromage, les produits à index glycémique élevé (boissons sucrées, desserts lactés sucrés), et les produits gras (dont le fromage et la charcuterie) a effectivement grandement augmenté [118]. Aujourd'hui, le régime alimentaire moyen est trop riche en lipides, en sucres rapides et trop pauvre en fibres. L'effet néfaste des excès de graisse est renforcé par le déséquilibre qualitatif de celles-ci : excès d'acides gras saturés, et déséquilibre en Omega 3 et Omega 6. La tendance est également à l'excès concernant les protéines qui sont par ailleurs principalement d'origine animale [119]. Tous ces changements ont joué un rôle clé dans l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques évitables d'origine nutritionnelle, notamment l'obésité, le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les cancers et ostéoporose principalement [118]. Des chercheurs de l'université de Harvard ont montré que la sur-alimentation était responsable d'au moins autant de cas de maladies de par le monde que la sous-alimentation [120]. D'après le Fonds mondial de recherche contre le cancer, la simple correction des habitudes alimentaires permettrait de prévenir 30 à 40% des cas de cancers dans le monde, soit autant voire plus que l'arrêt du tabac. [121]

Ainsi, la recherche de façon individuelle de substances alimentaires à effet bénéfique sur la santé, ne fait finalement que confirmer le fait qu'une alimentation saine et équilibrée, associée à une écoute des besoins de notre corps, est source de bonne santé.

Bibliographie

- [1] KRSTIC R (1991). *Human Microscopic Anatomy. An atlas for students of medicine and biology*. Berlin: Springer-Verlag.
- [2] Encyclopedia Britannica, 2003
- [3] SHANAHAN F (2002). The host-microbe interface within the gut. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **16**(6), 915-931.
- [4] TAP J, MONDOT S, LEVENEZ F, PELLETIER E, CARON C, FURET JP, UGARTE E, MUNOZ-TAMAYO R, PASLIER DL, NALIN R, DORE J, LECLERC M (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology*, **11** (10), 2574-2584.
- [5] BETTELHEIM KA, BREADON A, FAIERS MC, O'FARRELL SM, SHOOTER RA (February 1974). The origin of O serotypes of Escherichia coli in babies after normal delivery. *The Journal of Hygiene (London)*, **72** (1), 67-70.
- [6] FAVIER CF, VAUGHAN EE, DE VOS WM, AKKERMANS AD (January 2002). Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied and Environmental Microbiology* **68**(1), 219-226.
- [7] (2010) *La situation du cancer en France en 2010*. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif. Boulogne-Billancourt : INCa. ISBN
- [8] AXELROD R, AXELROD DE, PIANTA KJ (2006). Evolution of cooperation among tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **103** (36), 13474-13479.
- [9] HANAHAN D, WEINBERG RA (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* **100** (1), 57-70.
- [10] TROLL W, WIESNER R (1985). The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **25**, 509-528.
- [11] YAMAGIWA K, ICHIKAWA K (1918). Experimental Study of the Pathogenesis of Carcinoma. *Journal of Cancer Research*, **3**, 1-29.
- [12] ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WALTER P (2002). *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition. New-York: Garland Science. 23. ISBN
- [13] PITOT HC, GOLDSWORTHY T, MORAN S (2006). The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*, **17** (2), 133-146.
- [14] ROUGIER P, MITRY E, DOMINGEZ S, TAIEB J (2006). *Les cancers digestifs*. Springer-Verlag France.
- [15] CAPPELL MS (2005). The pathophysiology, clinical presentation and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Medical Clinics of North America*, **89**, 1-42.
- [16] SCOAZEC JY (2006). Les polypes gastriques: pathologie et génétiques. *Annales de Pathologie*, **26**, 173-199.
- [17] MEHLEN P, GOLDSCHNEIDER D (2005). Les récepteurs à dépendance DCC et UNC5H : rôle de l'apoptose dans le contrôle de la tumorigenèse. *Journal de la Société de Biologie*, **199** (3), 211-218
- [18] ROBBINS DH, ITZKOWITZ SH (2002). The molecular and genetic basis of colon cancer. *Medical Clinics of North America*, **86**, 1467-1595.
- [19] REY JP, HUTTER P, GIRARDET C (Mars 2009). *Recherche des mutations de KRAS dans les cancers colorectaux*. Institut Central des Hôpitaux Valaisans, S. Anchisi, Département d'Oncologie CHCVs, Caduceus Express.
- [20] STRATE LL, SYNGAL S (April 2005). Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control* **16** (3): 201-213.
- [21] FREA S, PALLAVIB SK, HUYGHEA M, LAEC M, JANSSEND KP, ROBINEA S, ARTAVANIS-TSAKONASB S, LOUVARDA D (2009). Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106** (15), 6309-6314.
- [22] MEYERHARDT JA, NIEDZWIECKI D, HOLLIS D (2007). Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III. *Colon cancer* **298**, 754-764.

- [23] World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. *Panel on Food, Nutrition and the prevention of cancer* [en ligne]. Disponible sur: http://www.dietandcancerreport.org/cup/current_progress/colorectal_cancer.php
- [24] (2000) American Cancer Society Smoking Linked to Increased Colorectal Cancer Risk - New Study Links Smoking to Increased Colorectal Cancer Risk. *News from the American Cancer Society* [En ligne] Disponible sur: http://www.allerairsolutions.com/smoking_cancer.html
- [25] COUSSENS LM, WERB Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* **420**, 860-867.
- [26] WILLIAMS CS, MANN M, DUBOIS RN (1999). The role of cyclooxygénases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*, **18**(55), 7908-7916.
- [27] DUCREUX M (2011). *Le diagnostic* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.arc-cancer.net/Le-diagnostic/article/Le-diagnostic-du-cancer-colorectal.html>
- [28] Denoix PF (1946). Enquête permanente dans les centres anticancéreux. *Bulletin de l'Institut national d'hygiène*, **1**, 70-75.
- [29] (2009) Item 148 - Tumeurs du colon et du rectum. *General files, files for everyone* [En ligne]. Disponible sur : http://www.general-files.com/download/gs4e6cda00h32i0/CDU_9_item_148.pdf.html
- [30] BINGHAM SA, DAY NE, LUBEN R, FERRARI P, SLIMANI N, NORAT T, CLAVEL-CHAPELON F, KESSE E, NIETERS A, BOEING H, TIONNELAND A, OVERVAD K, MARTINEZ C, DORRONSORO M, GONZALEZ CA, KEY TJ, TRICHOPOULOU A, NASKA A, VINEIS P, TUMINO R, KROGH V, BAS-BUENO-DE-MESQUITA H, PEETERS P, BERGLUND G, HALLMANS G, LUND E, SKEIE G, KAAKS R, RIBOLI E (May 2003). Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *The Lancet*, **361**(9368), 1496-1501.
- [31] SANDHU M, WHITE I, MCPHERSON K (May 2001). Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk, A Meta-Analytical Approach. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **10**, 439.
- [32] HIRAYAMA T (1989). Association between alcohol consumption and cancer of the sigmoid colon: observations from a japanese cohort study. *The Lancet*, **334** (8665), 725-727.
- [33] JOSEPH L, ARAB L (January 2001). Nutritional Status of Folate and Colon Cancer Risk: Evidence from NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Annals of Epidemiology*, **11** (1), 65-72.
- [34] CHO E, SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, BEESON WL, VAN DEN BRANDT PA, COLDITZ GA, FOLSOMAR, FRASER GE, FREUDENHEIM JL, GIOVANNUCCI E, GOLDBOHN RA, GRAHAM S, MILLER AB, PIETINEN P, POTTER JD, ROHAN TE, TERRY P, TONIOLO P, VIRTANEN MJ, WILLNETT WC, WOLK A, WU K, YAUN S, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, HUNTER DJ (2004). Dairy Foods, Calcium, and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 10 Cohort Studies. *Journal of the National Cancer Institute*, **96** (13), 1015-1022.
- [35] (2003) Erucic acid in food: A Toxicological Review and Risk Assessment. *Technical report series*, **21**. New Zealand: Food standards Australia.
- [36] AFSSA. *Acides gras oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-omega3.pdf>
- [37] SERHAN C, PETASIS N (2011). Resolvins and protectins in inflammation-resolution. *Chemical Reviews*, **111**(10), 5922-5943.
- [38] NORAT T, BINGHAM S, FERRARI P, SLIMANI N, JENAB M, MAZUIR M, OVERVAD K (2005). Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**(12), 906-907.
- [39] MYRFF HJ, SHRUBSOLE MJ, CAI Q, SMALLEY WE, DAI Q, MILNE GL, NESS RM, ZHENG W (2012). Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk. *The American Journal of clinical nutrition*, **95**(3):703-712.
- [40] LAVIAILLE M, LAYE S (2010). Acides gras poly-insaturés (Omega 3, Omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations agronomiques*, **10**, 25-42.
- [41] POZHARISSKI KM (1990). *Tumors of the intestine: pathology of tumors in laboratory animals*. Lyon: IARC. 159-198.
- [42] YAMADA Y, MORI H (2003). Precancerous lesions for colorectal cancers in rodents: a new concept. *Carcinogenesis*, **24**, 1015-1019.

- [43] CORPET D, PIERRE F (2005). How good are rodent models of carcinogenesis in predicting efficacy in humans? A systematic review and meta-analysis of colon chemoprevention in rats, mice and men. *European Journal of cancer*, **41**, 1911-1922.
- [44] BULL AW, SOUILLER BK, WILSON PS, HAYDEN MT, NIGRO ND (1979). Promotion of azoxymethane-induced intestinal cancer by high fat diets in rats. *Cancer Research*, **39**, 4956-4959.
- [45] REDDY BS, MARUYAMA H (1986). Effect of different levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in male F344 rats. *Journal of the National Cancer Institute*, **77**, 815-822.
- [46] REDDY BS, NARISAWA T, VUKUSICH D, WEISBURGER JH, WYNDER EL (1976). Effect of quality and quantity of dietary fat and dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **151**, 237.
- [47] DESCHNER EE, LYTLE JS, WONG G, RUPERTO JF, NEWMARK HL (1990). The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethane-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence. *Cancer* **66**, 2350-2356.
- [48] TAKAHASHI M, MINAMOTO T, YAMASHITA N, KATO T, YAZOWA K, ESUMI H (1994). Effect of docosahexaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Letters*, **83**, 177-184.
- [49] MINOURA T, TAKATA T, SAKAGUCHI M, TAKADA H, YAMAMURA M, YAMAMOTO M (1988). Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis. *Cancer Research*, **48**, 4790-4794.
- [50] WEST NJ, CLARK SK, PHILLIPS RK, HUTCHINSON JM, LEICESTER RJ, BELLUZZI A, HULL MA (2010). Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut*, **59**(7):918-25.
- [51] HIGURASHI T, HOSONO K, ENDO H, TAKAHASHI H, IIDA H, UCHIYAMA T, EZUKA A, UCHIYAMA S, YAMADA E, OHKUBO H, SAKAI E, MAEDA S, MORITA S, NATSUMEDA Y, NAGASE H, NAKAJIMA A (2012). Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer*, **19**;12(1):413.
- [52] REDY BS (1995). Nutritional factors and colon cancer. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **35**, 175-90.
- [53] REDDY BS, WYNDER EL (1973). Large bowel cancer: fecal constituents of populations with diverse incidence of colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **50**, 1437-1442.
- [54] CRAVEN RA, PFANSTIAL J, DERUBERTIS FR (1987). Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation and reactive oxygen formation by bile acids. *The Journal of Clinical Investigation*, **79**, 532-541.
- [55] REDDY BS (2004). Omega-3 fatty acids in colorectal cancer prevention. *International Journal of Cancer*, **112**, 1-7.
- [56] HONG MY, LUPTON JR, MORRIS JS, WANG N, CARROLL RJ, DAVIDSON LA, ELDER RH, CHAPKIN RS (2000). Dietary fish oil reduces O6-methylguanine DNA adduct levels in rat colon in part by increasing apoptosis during tumor initiation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **9**, 819-26.
- [57] FAN YY, SPENCER TE, WANG N, MOYER MP, CHAPKIN RS (2003). Chemopreventive n-3 fatty acids activate RXR α in colonocytes. *Carcinogenesis*, **24**, 1541-1548.
- [58] SPORN MB, SUH N (2002). Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nature Reviews*, **2**, 537-543.
- [59] BAX L, YU LM, IKEDA N, MOONS KGM (2007). A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies. *BMC Medical research methodology*, **7**.
- [60] DUVAL S, TWEEDIE R (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, **56**(2), 455-463.
- [61] TAYLOR S, TWEEDIE R (1998). A non parametric "trim and fill" method of assessing publication bias in meta-analysis. University of Colorado Health sciences center.
- [62] BOMMAREDDY A, ARASADA BL, MATHEES DP, DWIVEDI C (2006). Chemopreventive effects of dietary flaxseed on colon tumor development. *Nutrition and cancer*, **54**(2), 216-22.

- [63] COLEMAN LJ, LANDSTRÖM EK, ROYLE PJ, BIRD AR, MCINTOSH GH (2002). A diet containing alpha-cellulose and fish oil reduces aberrant crypt foci formation and modulates other possible markers for colon cancer risk in azoxymethane-treated rats. *The Journal of nutrition*, **132**(8):2312-8.
- [64] DAVIDSON LA, NGUYEN DV, HOKANSON RM, CALLAWAY ES, ISETT RB, TURNER ND, DOUGHERTY ER, WANG N, LUPTON JR, CARROLL RJ, CHAPKIN RS (2004). Chemopreventive n-3 polyunsaturated fatty acids reprogram genetic signatures during colon cancer initiation and progression in the rat. *Cancer research*, **64**(18), 6797-804.
- [65] DOMMELS YE, HEEMSKERK S, VAN DEN BERG H, AILINK GM, VAN BLADEREN PJ, VAN OMMEN B (2003). Effects of high fat fish oil and high fat corn oil diets on initiation of AOM-induced colonic aberrant crypt foci in male F344 rats. *Food and chemical toxicology*, **41**(12), 1739-47.
- [66] DWIVEDI C, MULLER LA, GOETZ6-PARTEN DE, KASPERSON K, MISTRY VV (2003). Chemopreventive effects of dietary mustard oil on colon tumor development. *Cancer letters*, **196**(1), 29-34.
- [67] DWIVEDI C, NATARAJAN K, MATTHEES DP (2005). Chemopreventive effects of dietary flaxseed oil on colon tumor development. *Nutrition and cancer*, **51**(1), 52-8.
- [68] DWIVEDI C, BHATIA E, DODDIVENAKA C, ZHANG X, BOMMAREDDY A, KRISHNAN P, MATTHEES DP (2011). Chemopreventive effects of dietary canola oil on colon cancer development. *Nutrition and cancer*, **63**(2), 242-7.
- [69] JENAB M, THOMPSON LU (1996). The influence of flaxseed and lignans on colon carcinogenesis and beta-glucuronidase activity. *Carcinogenesis*. **17**(6), 1343-8.
- [70] KIM KH, PARK HS (2003). Dietary supplementation of conjugated linoleic acid reduces colon tumor incidence in DMH-treated rats by increasing apoptosis with modulation of biomarkers. *Nutrition*. **19**(9), 772-7.
- [71] KOHNO H, SUZUKI R, NOGUCHI R, HOSOKAWA M, MIYASHITA K, TANAKA T (2002). Dietary conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Japanese journal of Cancer research*, **93**(2), 133-42.
- [72] KOHNO H, YASUI Y, SUZUKI R, HOSOKOWA M, MIYASHITA K, TANAKA T (2004). Dietary seed oil rich in conjugated linolenic acid from bitter melon inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis through elevation of colonic PPARgamma expression and alteration of lipid composition. *International Journal of Cancer*, **110**(6), 896-901.
- [73] KOHNO H, YASUI Y, SUZUKI R, HOSOKOWA M, MIYASHITA K, TANAKA T (2004). Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Science*, **95**(6), 481-486
- [74] KOHNO H, YASUI Y, SUZUKI R, MIYAMOTO S, HOSOKOWA M, MIYASHITA K, TANAKA T (2006). Catalpa seed oil rich in 9t,11t,13c-conjugated linolenic acid suppresses the development of colonic aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rats. *Oncology Reports*, **16**(5), 989-996.
- [75] MINOURA T, TAKATA T, SAKAGUCHI M, TAKADA H, YAMAMURA M, HIOKI K, YAMAMOTO M (1988). Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Research*, **48**(17), 4790-4794.
- [76] MOREIRA AP, SABARENSE CM, DIAS CM, LUNZ W, NATALI AJ, GLORIA MB, PELUZIO MC (2009). Fish oil ingestion reduces the number of aberrant crypt foci and adenoma in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **42**(12):1167-1172.
- [77] NARISAWA T, TAKAHASHI M, KOTANAGI H, KUSAKA H, YAMAZAKI Y, KOYAMA H, FUKAURA Y, NISHIZAWA Y, KOTSUGAI M, ISODA Y, et al (1991). Inhibitory effect of dietary perilla oil rich in the n-3 polyunsaturated fatty acid alpha-linolenic acid on colon carcinogenesis in rats. *Japanese journal of Cancer research*, **82**(10), 1089-1096.
- [78] NARISAWA T, FUKAURA Y, YAZAWA K, ISHIKAWA C, ISODA Y, NISHISAWA Y (1994). Colon cancer prevention with a small amount of dietary perilla oil high in alpha-linolenic acid in an animal model. *Cancer*, **73**(8),2069-2075.
- [79] NELSON RL, TANURE JC, ANDRIANOPOULOS G, SOUZA G, LANDS WE (1988). A comparison of dietary fish oil and corn oil in experimental colorectal carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, **11**(4), 215-220.

- [80] ONOGI N, OKUMO M, KOMAKI C, MORIWAKI H, KAWAMORI T, TANAKA T, MORI H, MUTO Y (1996). Suppressing effect of perilla oil on azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts in rats. *Carcinogenesis*, **17**(6), 1291-1296.
- [81] ONOGI N, KOMAKI C, OKUNO M, MORIWAKI H, KAWAMORI T, TANAKA T, MORI H, MUTO Y (1996). Synergistic suppression of azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts by the combination of beta-carotene and perilla oil in rats. *Carcinogenesis*, **17**(9), 1897-1901.
- [82] PAULSEN JE, STAMM T, ALEXANDER J (1998). A fish oil-derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl esters inhibits the formation and growth of aberrant crypt foci in rat colon. *Pharmacology & Toxicology*, **82**(1), 28-33.
- [83] REDDY BS, MARUYAMA H (1986). Effect of dietary fish oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Research*, **46**(7), 3367-3370.
- [84] REDDY BS, SUGIE S (1988). Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Research*, **48**(23), 6642-6647.
- [85] REDDY BS, BURILL C, RIGOTTY J (1991). Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Research*, **51**(2):487-491.
- [86] SAROTRA P, SHARMA G, KANSAL S, NEGI AK, AGGARWAL R, SANDHIR R, AGNIHOTRI N (2010). Chemopreventive effect of different ratios of fish oil and corn oil in experimental colon carcinogenesis. *Lipids*, **45**(9), 785-798.
- [87] SERRAINO M, THOMPSON LU (1992). Flaxseed supplementation and early markers of colon carcinogenesis. *Cancer Letters*, **63**(2), 159-165.
- [88] VAN BEELEN VA, SPENKELINK B, MOOIBROEK H, SIJTSMA L, BOSCH D, RIETENS IM, ALINK GM (2009). An n-3 PUFA-rich microalgal oil diet protects to a similar extent as a fish oil-rich diet against AOM-induced colonic aberrant crypt foci in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, **47**(2), 316-320.
- [89] WILLIAMS D, VERGHESE M, WALKER LT, BOATENG J, SHACKELFORD L, CHAWAN CB (2007). Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food and Chemical Toxicology*, **45**(1), 153-159.
- [90] CHANG WC, CHAPKIN R, LUPTON J (1998). Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *Journal of Nutrition*, **128**: 491-497.
- [91] DESCHNER EE, LYTLE JS, WONG G, RUPERTO JF, NEWMARK HL (1990). The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence. *Cancer*, **66**(11), 2350-2356.
- [92] HENDRICKSE CW, KEIGHLEY MR, NEOPTOLEMOS JP (1995). Dietary omega-3 fats reduce proliferation and tumor yields at colorectal anastomosis in rats. *Gastroenterology*, **109**(2), 431-9.
- [93] HIROSE M, MASUDA A, ITO N, KAMANO K, OKUYAMA H (1990). Effects of dietary perilla oil, soybean oil and safflower oil on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 1,2-dimethyl-hydrazine (DMH)-induced mammary gland and colon carcinogenesis In female SD rats. *Carcinogenesis*, **11**(5), 731-735.
- [94] HONG MY, CHAPKIN RS, BARHOUMI R, BURGHARDT RC, TURNER ND, HENDERSON CE, SANDERS LM, FAN YY, DAVIDSON LA, MURPHY ME, SPINKA CM, CARROLL RJ, LUPTON JR (2002). Fish oil increases mitochondrial phospholipid unsaturation, upregulating reactive oxygen species and apoptosis in rat colonocytes. *Carcinogenesis*, **23**(11), 1919-1925.
- [95] KENAR L, KARAYILANOGLU T, AYDIN A, SERDAR M, KOSE S, ERBIL MK (2008). Protective effects of diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids and calcium against colorectal tumor formation. *Digestive Diseases and Sciences*, **53**(8):2177-2182.
- [96] KOHNO H, YAMAGUCHI N, OHDOI C, NAKAJIMA S, ODASHIMA S, TANAKA T (2000). Modifying effect of tuna orbital oil rich in docosahexaenoic acid and vitamin D3 on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncology Reports*, **7**(5), 1069-1074.
- [97] KOOHESTANI N, CHIA MC, P NA, TRAM TT, MINKIN S, Wolever TM, Bruce WR (1998 Sep). Aberrant crypt focus promotion and glucose intolerance: correlation in the rat across diets differing in fat, n-3 fatty acids and energy. *Carcinogenesis*, **19**(9), 1679-1684.

- [98] LATHAM P, LUND EK, JOHNSON IT (1999). Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis*, **20**(4), 645-650.
- [99] LINDNER MA (1991). A fish oil diet inhibits colon cancer in mice. *Nutrition and Cancer*, **15**(1), 1-11.
- [100] REDDY BS, RAO CV, HIROSE Y, INDRANIE C (2001). Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Research*, **61**(5):1927-1933.
- [101] REDDY BS, PATLOLLA JM, SIMI B, WANG SH, RAO CV (2005). Prevention of colon cancer by low doses of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor, administered in diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Research*, **65**(17), 8022-8027.
- [102] TAKAHASHI M, MINAMOTO T, YAMASHITA N, YAZAWA K, SUGIMURA T, ESUMI H (1993). Reduction in formation and growth of 1,2-dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci in rat colon by docosahexaenoic acid. *Cancer Research*, **53**(12):2786-2789.
- [103] TAKAHASHI M, MINAMOTO T, YAMASHITA N, Kato T, YAZAWA K, ESUMI H (1994); Effect of docosahexaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Letters*, **83**(1-2), 177-184.
- [104] TAKAHASHI M, FUKUTAKE M, ISOI T, FUKUDA K, SATO H, YAZAWA K, SUGIMURA T, WAKABAYASHI K (1997). Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinoma development by a fish oil component, docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis*. **18**(7), 1337-1342.
- [105] TAKAHASHI M, TOTSUKA Y, MASUDA M, FUKUDA K, OGURI A, YAZAWA K, SUGIMURA T, WAKABAYASHI K (1997). Reduction in formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced aberrant crypt foci in the rat colon by docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis*. **18**(10), 1937-1941.
- [106] ALDERSON P, GREEN S (2002). Cochrane collaboration open learning material for reviewers.
- [107] MAHONEY MJ (1977). Publication prejudices: an experimental study of confirmatory bias in the peer review system. *Cognitive therapy and research*, **1**, 161-175
- [108] WALPOLE AL, WILLIAMS MH, ROBERTS DC (1952). The carcinogenic action of 4-aminodiphenyl and 3:2'-dimethyl-4-amino-diphenyl. *British journal of industrial medicine*, **9**(4), 255-63.
- [109] HAASE P, COWEN DM, KNOWLES JC, (1973). Histogenesis of colonic tumours in mice induced by dimethyl hydrazine. *The Journal of Pathology*, **109**(1), Px.
- [110] ROSENBERG DW, GIARDANA C, TANAKA T (2009). Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **30**(2), 183-196.
- [111] TREDEZ M (2008). *Méta-analyse des effets protecteurs des probiotiques sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse de doctorat vétérinaire, ENV, Toulouse, 199p.
- [112] HIGURASHI T, HOSONO K, ENDO H, TAKAHASHI H, LIDA H, UCHIYAMA T, EZUCKA A, UCHIYAMA S, YAMADA E, OHKUBO H, SAKAI E, MAEDA S, MORITA S, NATSUMEDA Y, NAGASE H, NAKAJIMA A (2012). Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer*, **12**:413.
- [113] HANNANT S (2011). *Méta-analyse des effets protecteurs des haricots, des pois et de l'inhibiteur protéasique de Bowman Birk sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse de doctorat vétérinaire, ENV, Toulouse, 103p.
- [114] CLAUZURE C (2007). *Méta-analyse des effets chimio-protecteurs de la curcumine et du thé vert sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse de doctorat vétérinaire, ENV, Toulouse.
- [115] TOURNIE J (2008). *Méta-analyse des effets chimio-protecteurs des prébiotiques inuline et oligofructose sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse de doctorat vétérinaire, ENV, Toulouse.
- [116] RIZOS E, NTZANI E, BIKA E, KOSTOPANOS M, ELISAF M (2012). Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, **308**(10), 1024-1033.
- [117] LET M, JACOBSEN C, PHAM K, MEYER A (2005). Protection against Oxidation of Fish-Oil-Enriched Milk Emulsions through Addition of Rapeseed Oil or Antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53** (13), 5429-5437.

[118] (2002) *Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases*. OMS/FAO

[119] (2007) *Étude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2006-2007*. AFSSA

[120] MURRAY CJ, LOPEZ AD (1996). *The global burden of disease*, Cambridge, MA : Harvard University Press.

[121] GARDNER G, HALWELL B (2000) *Underfed and Overfed: The Global Epidemic of Malnutrition*. World Watch Institute Paper 150

Annexes

1. Synthèse des éicosanoïdes

Les éicosanoïdes sont le produit de la peroxydation enzymatique en C20 des acides gras polyinsaturés. Ils sont considérés comme des hormones locales et agissent à faible concentration. Ils regroupent trois familles de composés :

- Les leucotriènes
- Les prostanoides, regroupant les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TX) et les prostacyclines (PGI)

Deux familles d'enzymes sont impliquées : Les cyclooxygénases (COX), dont leur action mène à la synthèse des prostanoides, et les lipoxygénases (LOX), menant à la synthèse de divers composés dont les leucotriènes.

Les éicosanoïdes sont synthétisés selon les besoins, à partir des acides gras composant la membrane cellulaire et la membrane nucléaire. Ils ne sont donc pas stockés dans les cellules. Leur synthèse est déclenchée suite à un mécanisme traumatique, à l'action de cytokines, de facteurs de croissance ou encore d'autres stimuli.

Ils sont principalement formés à partir de l'acide arachidonique, voies que nous allons développer ici. Cependant d'autres chaînes de réaction mènent à la production d'éicosanoïdes différant notamment par leur action.

1.1. Synthèse des prostanoides à partir de l'acide arachidonique

La cyclooxygénase (COX), encore appelée prostaglandine G/H synthase (Copeland R.A. et al., 1994), est à la base de la formation de prostanoides. Elle est responsable de l'oxydation de l'acide arachidonique, formant des endoperoxydes PGH₂ et PGB₂ qui seront à l'origine des prostaglandines PGE₂, PGF₂, PGI₂ et des thromboxanes (TX).

On distingue 3 types d'isoenzymes de cyclooxygénases :

- Les COX-1, constitutives, que l'on retrouve au niveau de l'estomac, du rein, et des thrombocytes. Elles permettent la synthèse de thromboxane A₂. Cette enzyme a été découverte en 1971 et s'est vu attribuée à ce moment l'explication de l'action biochimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Vane J.R., 1971)
- Les COX-2, inductibles. Leur expression se fait dans des cellules liées à l'inflammation comme les monocytes ou les fibroblastes et sous l'action de

cytokines comme IL-1 β , TNF- α , IFN γ , d'endotoxines bactériennes, de facteurs de croissance ou d'esters de phorbol. La synthèse de COX-2 entraîne la production de prostaglandines et de thromboxanes. Leur expression est inhibée par les glucocorticoïdes. Il existe également des COX-2 constitutives dans le cerveau, les reins, l'estomac...

- COX-3, constitutives, essentiellement présentes au niveau du cerveau.

L'acide arachidonique est tout d'abord libéré des membranes plasmiques sous l'action de la phospholipase A2 sur la phosphatidylcholine (Tomlinson A. et al., 1994). S'en suit une chaîne de réactions enzymatique menant à la formation de prostacycline (PGI2), thromboxane B2 (TxB2), PGD2, PGF2 α et PGE2. Ces métabolites finaux auront un rôle à jouer dans diverses fonctions de l'organisme.

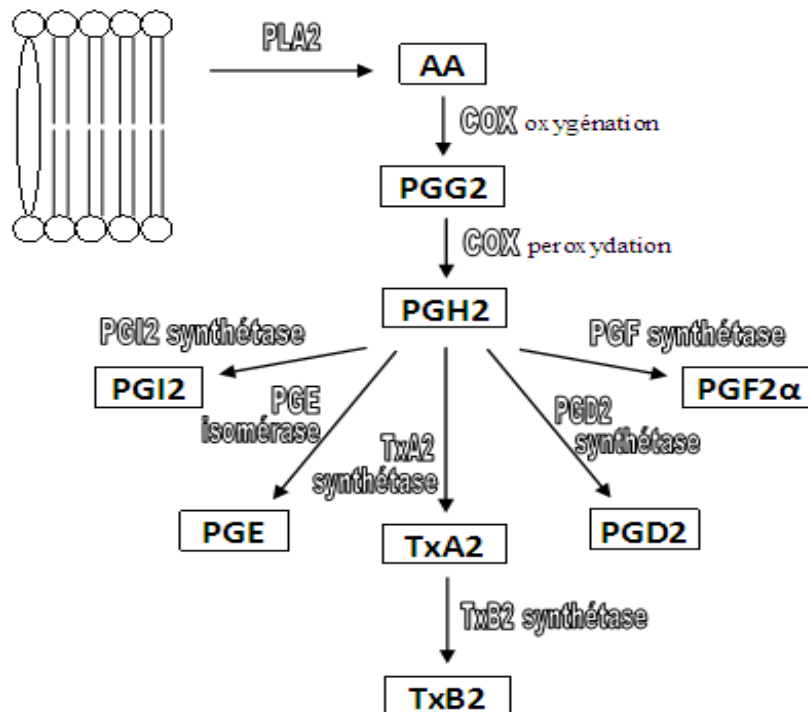


Figure 43 : Schéma représentant la synthèse des prostanoides à partir de l'acide arachidonique

1.2. Synthèse des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique

La synthèse des leucotriènes est également réalisée à partir de l'acide arachidonique. La voie des lipoxygénases est active dans les cellules immunocompétentes comme les leucocytes, mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, monocytes et basophiles.

Lorsque ces cellules sont activées, l'acide arachidonique est libéré de la membrane plasmique par la phospholipase A2. La 5-lipoxygénase permet alors l'oxydation de

l'acide arachidonique, menant à la synthèse d'hydroperoxyacides (HPETE), de leucotriènes (LTB₄, LTC₄, LTD₄ et LTE₄ (et A₄ ?), et de lipoxines et hépoxylines dont la structure chimique et les propriétés ressemblent à celles des leucotriènes.

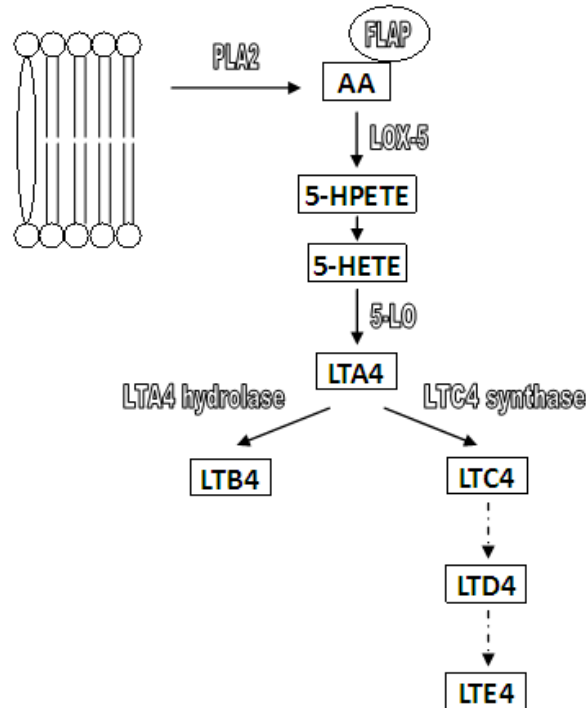


Figure 44 : Schéma représentant la synthèse des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique

2. Mécanismes d'action, rôle physiologique

2.1. Prostanoïdes

2.1.1. La prostacycline (PGI₂)

La prostacycline est synthétisée par les cellules endothéliales saines et les cellules musculaires lisses vasculaires. Elle agit en inhibant l'agrégation plaquettaire lors de l'hémostase primaire, empêchant donc la formation du clou plaquettaire.

Elle permet également la diminution de la pression artérielle en inhibant la vasoconstriction artériolaire par relâchement des muscles lisses vasculaires. Cet effet est antagoniste de celui des thromboxanes et permet un équilibre physiologique.

La prostacycline exerce également un rôle physiopathologique lors de l'inflammation aigüe.

Elle a une demi-vie de 42 secondes. Elle est ensuite scindée en 6-keto-PGF1 qui est un vasodilatateur plus faible. [4]

La formation de prostacycline est inhibée par l'aspirine à fortes doses qui perd ainsi ses propriétés anti-agrégantes.

2.1.2. Thromboxanes

Les thromboxanes sont synthétisées au niveau des plaquettes. Elles sont de puissants agents hypertenseurs car provoquent la contraction des muscles lisses vasculaires. Elles ont également un rôle vasoconstricteur en stimulant l'agrégation plaquettaire.

Elles jouent également un rôle dans la mobilisation du calcium intracellulaire.

Elles peuvent être responsables de la formation de thromboses, notamment en présence d'athérome.

La thromboxane A2 (TXA2), produite par les plaquettes activées, possède des propriétés pro-thrombotiques : elle stimule l'activation de nouvelles plaquettes ainsi que l'agrégation plaquettaire.

2.1.3. Prostaglandines

Les prostaglandines se répartissent en 9 classes regroupant en tout 20 variétés. 10 récepteurs de prostaglandines sont actuellement connus, tous couplés à des protéines G. Chaque récepteur est spécifique d'une classe de prostaglandine particulière. Cette grande diversité de récepteurs permet aux prostaglandines de jouer de nombreux rôles .

Les prostaglandines peuvent agir sur la contractilité musculaire, notamment au niveau de l'utérus en provoquant une diminution de la motilité du myomètre lors de l'ovulation, et une stimulation de celle-ci lors de l'écoulement menstruel. Elles agiraient également lors de l'accouchement. Cette action est permise par l'induction d'une modification de la perméabilité membranaire aux ions, notamment au calcium.

Les prostaglandines peuvent également provoquer la contraction ou la relaxation du muscle lisse bronchique en modulant l'activité du système adrénergique.

Elles auraient également un rôle régulateur au niveau de la sécrétion gastrique.

Les prostaglandines produites au niveau de la médulla rénale permettent l'augmentation de l'élimination urinaire de sodium et de l'eau.

Elles possèdent une demi-vie courte qui ne leur permet qu'une action de façon paracrine et autocrine.

Nom de l'étude	Animaux				Carcinogène				Aliment de base			Graisse utilisée				
	Esp	S	Lignée	Nb	Molécule	Voie	Dose	Fréquence	Nb ad	Dose T	MG	PB	Glucoïdes	Source	Dose	Qd et Cb
Bommarreddy 2006	Rats	m	F344	24	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	15,0%	13,0%	73,0%	L	15,0%	1Av+3p+33Ap
Dwivedi 2003 1	Rats	m	F344	30	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	15,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	14+1%	1Av+3p+32Ap
Dwivedi 2003 2	Rats	m	F344	30	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	15,0%	18,0%	66,4%	Hmo+Hm	14+1%	1Av+3p+32Ap
Dwivedi 2005	Rats	m	F344	30	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	15,0%	13,0%	73,0%	L	15,0%	1Av+3p+33Ap
Dwivedi 2011	Rats	m	F344	24	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	4,1%	13,0%	73,0%	Hcz	15,0%	1Av+2p+30Ap
Kim 2003 1	Rats	m	SD	30	DMH	IM	15mg/kg	2/sem	12	180	12,0%	22,0%	56,5%	Hp	9,3%	33Ap
Kim 2003 2	Rats	m	SD	30	DMH	IM	15mg/kg	2/sem	12	180	12,0%	22,0%	56,5%	Hp+CLA	8,1+1,25%	33Ap
Kohno janvier 2004	Rats	m	F344	16	ADM	SC	20mg/kg	1/sem	2	40	5,0%	18,0%	66,4%	Hg+Hm	1+4%	1Av+2p+37Ap
Kohno avril 2004	Rats	m	F344	16	ADM	SC	20mg/kg	1/sem	2	40	5,0%	18,0%	66,4%	Hg+Hm	1+4%	1Av+2p+29Ap
Mihoura 1988	Rats	m	Domgu	30	ADM	SC	7,4mg/kg	1/sem	11	814	<7	?	?	EP+Al	4,7+0,3%	1p+15Ap
Narisawa 1991	Rats	f	F344	26	MNU	IR	0,5mL 0,4%	3/sem	6	?	12,0%	24,0%	54,0%	Hpl	12,0%	2p+33Ap
Narisawa 1994	Rats	f	F344	25	MNU	IR	0,5mL 0,4%	3/sem	6	?	12,0%	25,0%	56,0%	Hpl	12,0%	2p+33Ap
Nelson 1988	Rats	m	SD	15	DMH	SC	20mg/kg	1/sem	6	120	5,8%	23,2%	51,2%	Hp	17,0%	1Av+6p+4Ap
Onogi juin 1996 1	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12	?	?	Hp	12,0%	3p+1Ap
Onogi juin 1996 2	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12	?	?	Hp+Ho	6+6%	3p+1Ap
Onogi sept 1996 1	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12	?	?	Hpl	3+9%	3p+1Ap
Onogi sept 1996 2	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12	?	?	Hpl	3+9%	3p+1Ap
Onogi sept 1996 2	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12	?	?	Hpl	3+9%	3p+1Ap
Paulsen 1997 1	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	K85+Hm	(1+3)g/kg	2p+4Ap
Paulsen 1997 2	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15 mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	K85+Hm	(1,5+2,5)g/kg	2p
Paulsen 1997 3	Rats	m	F344	5	ADM	SC	15 mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	K85+Hm	(1,5+2,5)g/kg	4Ap
Reddy 1986 1	Rats	m	F344	24	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	4+1%	34Ap
Reddy 1986 2	Rats	m	F344	24	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	22,5+1%	34Ap
Reddy 1988 1	Rats	m	F344	27	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	4+1%	38Ap
Reddy 1988 2	Rats	m	F344	27	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	11,8+11,8%	38Ap
Reddy 1988 3	Rats	m	F344	27	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	17,6+5,9%	38Ap
Reddy 1991 1	Rats	m	F344	30	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	18,5+5%	36Ap
Reddy 1991 2	Rats	m	F344	30	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	18,5+5%	36Ap
Reddy 1991 3	Rats	m	F344	30	ADM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	Hp+Hm	18,5+5%	2Av+2p+36Ap

Tableau 5 : Caractéristiques des études utilisant le critère incidence des tumeurs incluses dans la méta-analyse. Esp= espèce, S= sexe, Nb= nombre, T= totale, MG= matière grasse, PB= protéines brutes, Qd=quand, Cb= combien, m= mâle, f= femelle, SC= sous-cutanée, IR= intrarectale, IM= intramusculaire, sem= semaine, L= lin, Hm= huile de maïs, Hmo= huile de moutarde, Hcz= huile de colza, Hp= huile de poisson, CLA= a. linoléique, Hg= huile de pépin de grenade, Al= a. α-linolénique, Hpl= huile de périlla, Ho= huile d'olive

Animaux				Carcinogène				Aliment de base			Graisse utilisée				
Esp	S	Lignée	Nb	Molécule	Voie	Dose	Fréquence	Nb ad	Dose T	MG	PB	Glucides	Source	Dose	Qd et Cb
Rats	m	SD	9	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	20,0%	18,3%	63,2%	Hp	10,0%	4Av+2p+8Ap
Rats	m	SD	10	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	20,0%	18,3%	63,2%	Hp	0,1	4Av+2p+8Ap
Rats	m	SD	10	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	20,0%	18,3%	63,2%	Hp	0,1	4Av+2p+8Ap
Rats	m	F344	10	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	25,0%	18,3%	63,2%	Hp+Hm	20+5%	2Av+2p+4Ap
Rats	m	SD	9	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	1	15	22,5%	18,0%	66,4%	L	2,5%	14Ap
Rats	m	SD	9	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	1	15	25,0%	18,0%	66,4%	L	5,0%	14Ap
Rats	m	F344	8	AOM	SC	20mg/kg	1/sem	2	40	5,0%	18,0%	66,4%	CLN+Hm	1+4%	1AV+2p+2Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	20mg/kg	1/sem	2	40	5,0%	18,0%	66,4%	CPO+Hm	1+4%	1AV+2p+1Ap
Rats	m	Wistar	10	DMH	SC	40mg/kg	2/sem	4	160	18,0%	13,0%	73,0%	Hp	0,18	2p+36Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12			Hp	0,12	3p+1Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12			Hp+Ho	6+6%	3p+1Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12			Hpl	12,0%	3p+1Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12			Hpl	3+9%	3p+1Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12			Hpl	12,0%	3p+1Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	3	45	>12			Hpl	12,0%	3p+1Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	K85+Hm	+3)g/kg bod	2p+4Ap
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15 mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	K85+Hm	+2,5)g/kg b	2p
Rats	m	F344	5	AOM	SC	15 mg/kg	1/sem	2	30	5,0%	18,0%	66,4%	K85+Hm	+2,5)g/kg b	4Ap
Rats	m	Wistar	6	DMH	IP	20mg/kg	1/sem	4	80	5,0%	18,0%	66,4%	Hm+Hp	4,3+10,7%	4p
Rats	m	Wistar	6	DMH	IP	20mg/kg	1/sem	4	80	5,0%	18,0%	66,4%	Hm+Hp	4,3+10,7%	4p
Rats	m	SD	7	AOM	IP	15mg/kg	1/sem	1	15	20,0%	18,0%	66,4%	L	0,05	4Ap
Rats	m	SD	7	AOM	IP	15mg/kg	1/sem	1	15	20,0%	18,0%	66,4%	L	0,1	4Ap
Rats	m	F344	10	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	25,0%			Hp+Hm	20+5%	2p+6Ap
Rats	m	F344	10	AOM	SC	15mg/kg	1/sem	2	30	25,0%			Hma+Hm	20+5%	2p+6Ap
Rats	m	F344	8	AOM	SC	16mg/kg	1/sem	2	32	7,1%	18,3%	63,2%	Hm+L	0,07	3AV+2p+9Ap
Rats	m	F344	8	AOM	SC	16mg/kg	1/sem	2	32	7,1%	18,3%	63,2%	Hm+L	0,14	3AV+2p+9Ap

Tableau 6 : Caractéristiques des études utilisant le critère incidence des tumeurs incluses dans la méta-analyse.

Esp= espèce, S= sexe, Nb= nombre, T= totale, MG= matière grasse, PB= protéines brutes, Qd=quand, Cb= combien, m= mâle, f= femelle, SC= sous-cutanée, IR= intrarectale, IM= intramusculaire, sem= semaine, L= lin, Hm= huile de maïs, Hmo= huile de moutarde, Hcz= huile de colza, Hp= huile de poisson, CLN= a. α -linoléique, Hpl= huile de périlla

Study or Subgroup	Contrôle		Oméga 3		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Reddy 1991 3	7	30	29	30	5.9%	0.24 [0.13, 0.46]
Reddy 1991 2	15	30	29	30	5.9%	0.52 [0.36, 0.74]
Reddy 1991 1	15	30	29	30	5.9%	0.52 [0.36, 0.74]
Reddy 1988 3	17	27	25	27	5.1%	0.68 [0.50, 0.93]
Reddy 1988 2	17	27	25	27	5.1%	0.68 [0.50, 0.93]
Reddy 1988 1	16	27	19	27	3.9%	0.84 [0.57, 1.25]
Reddy 1986 2	8	24	22	24	4.5%	0.36 [0.20, 0.65]
Reddy 1986 1	12	24	13	24	2.6%	0.92 [0.54, 1.59]
Paulsen 1997 3	5	5	15	15	1.7%	1.00 [0.77, 1.29]
Paulsen 1997 2	5	5	15	15	1.7%	1.00 [0.77, 1.29]
Paulsen 1997 1	5	5	15	15	1.7%	1.00 [0.77, 1.29]
Onogi sept 1996 3	5	5	5	5	1.1%	1.00 [0.71, 1.41]
Onogi sept 1996 2	5	5	5	5	1.1%	1.00 [0.71, 1.41]
Onogi sept 1996 1	5	5	5	5	1.1%	1.00 [0.71, 1.41]
Onogi juin 1996 2	5	5	5	5	1.1%	1.00 [0.71, 1.41]
Onogi juin 1996 1	5	5	5	5	1.1%	1.00 [0.71, 1.41]
Nelson 1988	13	15	15	16	2.9%	0.92 [0.73, 1.17]
Narisawa 1994	8	25	20	30	3.7%	0.48 [0.26, 0.90]
Narisawa 1991	5	26	14	25	2.9%	0.34 [0.15, 0.81]
Minoura 1988	10	30	20	29	4.1%	0.48 [0.28, 0.85]
Kohno janv 2004	15	16	15	18	2.9%	1.13 [0.88, 1.43]
Kohno avr 2004	12	16	13	16	2.6%	0.92 [0.64, 1.33]
Kim 2003 2	4	30	7	30	1.4%	0.57 [0.19, 1.75]
Kim 2003 1	6	30	12	30	2.4%	0.50 [0.22, 1.16]
Dwivedi 2011	24	30	30	30	6.2%	0.80 [0.67, 0.97]
Dwivedi 2005	16	30	30	30	6.2%	0.54 [0.39, 0.75]
Dwivedi 2003 2	15	30	27	30	5.5%	0.56 [0.38, 0.81]
Dwivedi 2003 1	22	30	27	30	5.5%	0.81 [0.64, 1.04]
Bommareddy 2006	7	24	20	24	4.1%	0.35 [0.18, 0.67]
Total (95% CI)		591		627	100.0%	0.65 [0.60, 0.70]
Total events	304		511			
Heterogeneity: Chi ² = 132.48, df = 28 (P < 0.00001); I ² = 79%						
Test for overall effect: Z = 10.55 (P < 0.00001)						

Figure 45 : Données brutes et risque relatif des études incluses dans la méta-analyse pour le critère incidence des tumeurs (Risque relatif commun calculé en modèle aléatoire)

Study or Subgroup	Contrôle			Oméga 3			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Bommareddy 2006	0.3	0.1	24	1.3	0.2	24	1.0%	-6.22 [-7.64, -4.80]
Dwivedi 2003 1	0.8	0.8	30	1.7	0.9	30	7.1%	-1.04 [-1.58, -0.50]
Dwivedi 2003 2	0.4	0.5	30	1.7	0.9	30	5.7%	-1.76 [-2.36, -1.16]
Dwivedi 2011	1.3	0.2	30	3.1	0.8	30	3.6%	-3.05 [-3.80, -2.29]
Kohno avr 2004	1.56	1.15	16	2.5	1.9	16	4.1%	-0.58 [-1.29, 0.13]
Kohno janv 2004	1.69	0.95	16	2.5	1.79	18	4.4%	-0.54 [-1.23, 0.14]
Minoura 1988	0.41	0.61	30	1.66	1.69	29	7.1%	-0.98 [-1.52, -0.44]
Narisawa 1991	0.2	0.5	26	0.8	1	25	6.4%	-0.75 [-1.32, -0.18]
Narisawa 1994	0.4	0.5	25	1	1.1	30	7.0%	-0.67 [-1.22, -0.13]
Nelson 1988	1.87	1.5	15	2.88	1.84	16	4.0%	-0.58 [-1.31, 0.14]
Reddy 1986 1	0.63	0.71	24	0.92	0.5	24	6.3%	-0.46 [-1.04, 0.11]
Reddy 1986 2	0.21	0.41	24	1.96	0.48	24	2.2%	-3.86 [-4.84, -2.87]
Reddy 1988 1	0.3	0.46	27	0.41	0.56	27	7.3%	-0.21 [-0.75, 0.32]
Reddy 1988 2	1.3	1.46	27	1.82	0.96	27	7.2%	-0.41 [-0.95, 0.12]
Reddy 1988 3	1	0.95	27	1.82	0.96	27	6.7%	-0.85 [-1.40, -0.29]
Reddy 1991 1	0.7	0.79	30	1.8	0.77	30	6.5%	-1.39 [-1.96, -0.82]
Reddy 1991 2	0.86	0.83	30	1.8	0.77	30	6.9%	-1.16 [-1.71, -0.61]
Reddy 1991 3	0.53	1.01	30	1.8	0.77	30	6.5%	-1.40 [-1.96, -0.83]
Total (95% CI)			461			467	100.0%	-1.06 [-1.21, -0.92]
Heterogeneity: Chi ² = 145.00, df = 17 (P < 0.00001); I ² = 88%								
Test for overall effect: Z = 14.40 (P < 0.00001)								

Figure 46 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère multiplicité tumorale (Effet standardisé commun calculé en modèle aléatoire)

Study or Subgroup	Contrôle			Oméga 3			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Coleman 2002 1	189	60	9	212	57	10	7.8%	-0.38 [-1.29, 0.53]
Coleman 2002 2	135	57	10	166	57	10	8.1%	-0.52 [-1.42, 0.37]
Coleman 2002 3	172	57	10	226	57	10	7.5%	-0.91 [-1.84, 0.02]
Dommels 2003	70.3	29.1	10	108	28.2	10	6.8%	-1.26 [-2.24, -0.28]
Jenab 1996 1	87.6	48.3	9	79.8	28.2	9	7.6%	0.19 [-0.74, 1.11]
Jenab 1996 2	86.1	41.4	9	90.5	46.2	9	7.6%	-0.10 [-1.02, 0.83]
Kohno 2002	40	6	8	108	21	8	1.7%	-4.16 [-6.09, -2.23]
Kohno 2006	18	10	5	99	28	5	1.2%	-3.48 [-5.80, -1.16]
Moreira 2009	113.55	22	10	214.6	58.8	10	4.9%	-2.18 [-3.34, -1.02]
Onogi juin 1996 1	40	14.8	5	81.8	8.6	5	1.4%	-3.12 [-5.27, -0.97]
Onogi juin 1996 2	78.5	11.3	5	155	10.8	5	0.5%	-6.25 [-9.98, -2.52]
Onogi sept 1996 1	40	16.5	5	217.4	23.5	5	0.3%	-7.89 [-12.50, -3.28]
Onogi sept 1996 2	91.4	15.5	5	159.8	16.4	5	1.0%	-3.87 [-6.38, -1.36]
Onogi sept 1996 3	19.3	11	5	159.8	16.4	5	0.2%	-9.09 [-14.35, -3.82]
Paulsen 1997 1	139	35.8	5	217	27.1	15	3.6%	-2.55 [-3.90, -1.21]
Paulsen 1997 2	173	40.2	5	217	27.1	15	5.2%	-1.38 [-2.50, -0.26]
Paulsen 1997 3	181	96.2	5	217	27.1	15	6.0%	-0.67 [-1.71, 0.37]
Sarotra 2010 1	8	4.8	6	11.75	5.05	6	4.6%	-0.70 [-1.89, 0.48]
Sarotra 2010 2	13.75	5.14	6	23.75	14.55	6	4.5%	-0.85 [-2.05, 0.36]
Serraino 1992 1	36.8	28.3	7	32.4	18.78	7	5.9%	0.17 [-0.88, 1.22]
Serraino 1992 2	40.8	35.71	7	36.4	19.31	7	5.9%	0.14 [-0.91, 1.19]
Van Beelen 2009 1	48.2	10.9	10	98.2	22.6	10	4.0%	-2.70 [-3.98, -1.42]
Van Beelen 2009 2	44.3	11	10	98.2	22.6	10	3.7%	-2.90 [-4.24, -1.57]
Total (95% CI)			166			197	100.0%	-1.07 [-1.32, -0.81]
Heterogeneity: Chi ² = 95.91, df = 22 (P < 0.00001); I ² = 77%								
Test for overall effect: Z = 8.20 (P < 0.00001)								

Figure 47 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère nombre d'ACF par colon (Effet standardisé commun calculé en modèle aléatoire)

Study or Subgroup	Contrôle			Oméga 3			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Williams 2007 2	194	21.1	8	614	25.1	8	0.0%	-17.13 [-24.03, -10.22]
Williams 2007 1	122	14.8	8	474	27.9	8	0.0%	-14.90 [-20.93, -8.87]
Onogi sept 1996 1	56.8	15	5	381.2	38.1	5	0.0%	-10.12 [-15.95, -4.29]
Onogi sept 1996 3	28	16.5	5	267	33.8	5	0.0%	-8.12 [-12.85, -3.38]
Onogi juin 1996 1	50.3	3.1	5	119.6	11.8	5	0.0%	-7.26 [-11.52, -2.99]
Onogi juin 1996 2	126.5	21	5	260.4	16.2	5	0.0%	-6.45 [-10.29, -2.61]
Kohno 2006	32	18	5	295	66	5	0.0%	-4.91 [-7.94, -1.88]
Kohno 2002	69	10	8	215	42	8	0.0%	-4.52 [-6.57, -2.47]
Onogi sept 1996 2	148.6	29.4	5	267	33.8	5	0.0%	-3.38 [-5.65, -1.11]
Paulsen 1997 1	14	2.2	5	26	7.74	15	0.0%	-1.66 [-2.83, -0.50]
Paulsen 1997 2	24	6.7	5	26	7.74	15	0.0%	-0.25 [-1.27, 0.76]
Paulsen 1997 3	25	11.2	5	26	7.74	15	0.0%	-0.11 [-1.12, 0.90]
Jenab 1996 2	245.7	132.6	9	259.2	146.1	9	28.2%	-0.09 [-1.02, 0.83]
Serraino 1992 2	62.6	50.3	7	56.6	31.2	7	21.9%	0.13 [-0.92, 1.18]
Jenab 1996 1	249.2	134.1	9	231.4	82.5	9	28.1%	0.15 [-0.77, 1.08]
Serraino 1992 1	55	43.4	7	47.2	29.1	7	21.8%	0.20 [-0.85, 1.25]
Total (95% CI)			32			32	100.0%	0.09 [-0.40, 0.58]

Heterogeneity: Chi² = 0.21, df = 3 (P = 0.98); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)

Figure 48 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère nombre de cryptes par colon (Effet standardisé commun calculé en modèle aléatoire)

Study or Subgroup	Contrôle			Oméga 3			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Coleman 2002 1	83.4	25.9	10	62.9	24.6	9	12.7%	0.77 [-0.17, 1.72]
Coleman 2002 2	47.4	25.9	10	39.6	25.9	10	14.5%	0.29 [-0.59, 1.17]
Coleman 2002 3	63.7	25.9	10	40.1	25.9	10	13.1%	0.87 [-0.05, 1.80]
Davidson 2004 1	65	7.7	10	44.3	5.5	10	6.2%	2.96 [1.61, 4.31]
Davidson 2004 2	68.2	6.5	10	44.3	5.5	10	4.5%	3.80 [2.22, 5.38]
Kohno 2002	9.3	21	8	1.6	6	8	11.3%	0.47 [-0.53, 1.47]
Kohno 2006	32.13	4.28	5	1.62	2.25	5	0.5%	8.06 [3.36, 12.76]
Moreira 2009	30.25	18.37	10	23	10.15	10	14.2%	0.47 [-0.42, 1.36]
Van Beelen 2009 1	8.7	2.8	10	5.2	2.7	10	11.9%	1.22 [0.25, 2.19]
Van Beelen 2009 2	8.7	2.8	10	4.8	2.3	10	11.0%	1.46 [0.45, 2.47]
Total (95% CI)			93			92	100.0%	1.08 [0.74, 1.41]

Heterogeneity: Chi² = 34.89, df = 9 (P < 0.0001); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 6.29 (P < 0.00001)

Figure 49 : Données brutes et effet standardisé des études incluses dans la méta-analyse pour le critère nombre de gros ACF par colon (Effet standardisé commun calculé en modèle aléatoire)

Toulouse, 2012

NOM : BARTHE

Prénom : Lucie

TITRE :

Méta-analyse des effets protecteurs des acides gras polyinsaturés de la série n-3 (les Omega-trois) sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs.

RESUME :

Les acides gras Omega 3 sont des nutriments essentiels à l'organisme, dont les effets anti-inflammatoires se révèlent progressivement, faisant d'eux des candidats comme substances protectrices contre le cancer colorectal. Cependant, les résultats des études *in vivo* chez les rongeurs sont parfois discordants. Après de brefs rappels sur le colon sain, le cancer colorectal et les acides gras Omega 3, nous avons réalisé plusieurs méta-analyses des essais précliniques publiés. Résultats: les acides gras Omega 3 protègent significativement les rongeurs contre la cancérogénèse colorectale chimio-induite, quelque soit le critère de cancérogénèse choisi. Pour l'incidence des tumeurs, le risque relatif global calculé est égal à 0,73 avec un intervalle de confiance à 95% (IC) de [0,63 ; 0,84]. Pour la multiplicité tumorale, l'effet standardisé (ES) est égal à -1,32 ; IC=[-1,75 ; -0,89]. Pour les foyers de cryptes aberrantes (ACF) l'effet standardisé est de -1,60 ; IC=[-4,24 ; -1,57]. Cet effet varie en fonction de la dose de carcinogène administrée, de la dose et du type d'acide gras Omega 3 distribué dans la ration. L'effet protecteur des acides gras n-3, dont l'innocuité est reconnue, nous semble justifier leur utilisation dans des essais cliniques chez l'homme.

MOTS-CLES :

Prévention, cancer, acide gras Omega 3, méta-analyse, colon

ENGLISH TITLE :

Meta-analysis of the protective effects of omega-3 fatty acids on colorectal carcinogenesis in rodents.

ABSTRACT:

Omega 3 fatty acids are essential nutrients. Their anti-inflammatory properties becomes clearer, making them good candidates for protective substances in colorectal cancer. However there are discrepancies between results of *in vivo* rodent studies. After a brief review of healthy colon physiology, colorectal cancer and Omega 3 fatty acids, we present the results of several meta-analysis of published prevention studies in rodents. Results: omega-3 fatty acids are significantly protective against chemically-induced colorectal cancer in rodents, whatever the chosen endpoint. The relative risk for tumor incidence is 0.73, with a 95% confidence interval (95CI) of [0,63 ; 0,84]. For tumor multiplicity, the standardized means difference (SMD) is -1,32 (95CI [-1,75 ; -0,89]). For the endpoint aberrant crypt focus (ACF) the standardized means difference is -1,60 (95CI=[-4,24 ; -1,57]). This effect depends on the dose of administrated carcinogen, on the dose and type of administered omega-3 fatty acids. The protective effect of omega-3 poly-unsaturated fatty acids and their Generally Recognize as Safe status support their testing in human clinical trials.

KEYWORDS:

Chemoprevention, cancer, Omega 3 fatty acids, N-3 poly-unsaturated acids, meta-analysis, colon