



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 : 9042](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/9042)

To cite this version :

Henrion, Rémi. *Méta-analyse des effets protecteurs de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le sulindac et le celecoxib sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2013, 163 p.

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

ANNEE 2013 THESE : 2013 – TOU 3 – 4020

META-ANALYSE DES EFFETS PROTECTEURS DE DEUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS, LE SULINDAC ET LE CELECOXIB SUR LA CANCEROGENESE COLORECTALE CHEZ LES RONGEURS

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

HENRION Rémi

Né, le 26 mars 1987 à PARIS (75)

Directeur de thèse : M. Denis CORPET

PRESIDENT :

M. Roland BUGAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Denis CORPET

M. Faouzi LYAZRHI

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

ANNEE 2013 THESE : 2013 – TOU 3 – 4020

META-ANALYSE DES EFFETS PROTECTEURS DE DEUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS, LE SULINDAC ET LE CELECOXIB SUR LA CANCEROGENESE COLORECTALE CHEZ LES RONGEURS

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

HENRION Rémi

Né, le 26 mars 1987 à PARIS (75)

Directeur de thèse : M. Denis CORPET

PRESIDENT :

M. Roland BUGAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Denis CORPET

M. Faouzi LYAZRHI

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

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

Directeur : M. A. MILON

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

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES (émérite)
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	M. BRAUN (émérite)
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	M. TOUTAIN (émérite)
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. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
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. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
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. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
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*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

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. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
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*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

Remerciements

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Roland BUGAT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Cancérologie

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

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Denis CORPET

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Science de l'aliment et technologies dans les industries agro- alimentaires

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous encadrer dans son élaboration.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Monsieur Faouzi LYAZRHI

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Statistiques biologiques et Mathématiques

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Remerciements respectueux.

A mes parents, qui nous ont tous donnés. A maman, pour ton amour. Tu me manques toujours autant. A papa, parce que tu as toujours tous fait pour nous. Pour ta gentillesse et ton sens de l'humour aléatoire (transmit j'en ai peur).

A mon frère Maxime, sache que je suis fier de toi et heureux que tu sois mon petit frère. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A mes grands parents Pauline et Roger, pour leur amour et leur présence.

A Marie Joe, Gilbert et Elise, pour toutes ces années passées à s'occuper de moi. Les heures passées à bidouiller des vélos au garage, les séances carabines et les grands prix de formule 1.

A Michel, Pascal et le petit Raphael.

A Catherine, récemment connue. Pour ta gentillesse et ton implication.

A ma Belle famille, pour votre gentillesse et votre accueil.

A tous les potes d'Oraison, pour tous ces bons moments, de nos délires d'adolescents à nos sorties à Aix. Spéciale dédicace à Rémi mon plus vieux copain, pour notre jeunesse et pour la suite, à Flo (Aller l'OM) pour ta gentillesse et ta bonne humeur, à Max pour nos soirées caravanes et nos heures passées à mouiller le fil, à Tony pour ces années passées entre le skatepark et le champ de bosse. A toute la jeunesse Oraisonnaise que j'ai cotoyée à un moment ou un autre.

Au PGDG, pour ces années d'inconscience et de rigolade. Merci à Pief pour ton humour décalé et nos séances de catch, à toute la PS 1-2 / TS 1-2, à Clément mon Shinsei d'autant, à Laure, Julie, Mickael, Jamel, Mathieu, Fraïsou, Yvan, Elsa, Therai, Gael, Cédric, Thomas (sûrement en train de dormir au fond d'une piscine), et tous les autres. Pour nos excursions champêtres, notre insouciance et la joie d'avoir cohabité pendant 3 ans.

A l'école véto et toutes ces amitiés tissés. Tout d'abord à mes coloc, avec qui le quotidien a été bien plus plaisant : Steph, seul personne ayant rit à une de mes blagues (en A2) et pour tes idées communistes, Lucie, pour ta spontanéité et ta patience légendaire, Cam pour tes excès en Boom et les téléfilms de la 6, Alex, pour ta franchise inégalée et ton amour pour la signalisation lumineuse. Le reste de la troupe, Cyrille compagnon de clinique, papa avant l'heure, Gwinette pour son énergie et sa bonne humeur, Nico toujours présent pour faire la fête, Greg pour ta finesse nocturne et ton amour pour la destruction, Bala le plus grand soumarinier de l'ENVT, François chasse, pêche, saucisson et biture, Margo pour ta gentillesse, Raph pour ton amour de la bagarre, Ximun pour ta tolérance, Arthur pour ton côté no limit, Pépé pour ton côté vraiment no limit, Vinc, Adrien, Mathieu, Marion et Julia compagnons de soirée, Julie, Marine et Steph pour nos gardes. Pour nos multiples excursions, booms et autres soirées.

A nos docs La Muss, Marco, Charron, Chaton, Tim, Elsa, Miloute, Chloé, Jean Seb, Thomas, Bailly, Marcho, Clémence, Sophie, Rhymbow, Allain, Marivan, Julie, Guidez, Bubble, Camille, Anne Claire, pour nous avoir inculqué la finesse et nous accompagner encore aujourd'hui.

A nos poulots dont est fier, Barbier, Jeff, H, Hirsch, Valentine, Mezard, Sophie, Emilie, Maxime, Sabine, Doidy, Dugland, Pierre, Nonne, Pauline, Christine ...

A la plus prestigieuse des colocs : S^t Sim. A tous ceux qui y ont vécu et aux futurs qui l'occuperons. A Cam, Lucie, Alex, Steph, Julien C, La Muss, Marco, Sarita, Blandine, Julien S et Célia, pour notre cohabitation dans la joie et la bonne humeur.

Au club pêche, institution de l'ENVV, pour toutes nos sorties et votre patience, merci Mathieu, Adrien et Lourd (VIVE LE CLUB PECHE).

A toutes les cliniques Vétérinaires m'ayant mis le pied à l'étrier (ou des vaccins dans les mains). Tout particulièrement à la clinique du Vernet et d'Auterive pour cette première expérience et tous vos conseils.

A Marie rencontrée dans des bambous, il y a maintenant 5 ans, et tellement de bonheur depuis. Merci d'être ma source de motivation et d'apaisement. Je sais que la suite se fera avec toi.

Table des matières

Table des matières	9
Table des illustrations	13
Introduction	17
1° partie : Synthèse bibliographique	19
<i>Le côlon : fonctionnement normal et cancérogenèse</i>	21
1. Le côlon sain	21
1.1. Aspects anatomiques et histologiques du côlon sain	21
1.1.1. Topographie	21
1.1.2. Vascularisation	21
1.1.3. Système lymphatique	22
1.1.4. Configuration externe	22
1.1.5. Configuration interne	22
1.1.6. Structure histologique	22
1.2. Aspects microbiologiques	23
1.2.1. Composition de la flore colique	23
1.2.2. Colonisation du tube digestif	24
1.2.3. Activités métaboliques de la microflore intestinale	25
2. Le cancer colorectal	26
2.1. Epidémiologie	26
2.2. Rappels généraux sur la cancérogenèse	27
2.2.1. L'origine clonale du cancer	27
2.2.2. Evolution du cancer : phase d'initiation, de promotion et de progression	28
2.3. Pathogénie du cancer colorectal	28
2.3.1. Aspects morphologiques et histologiques	29
2.3.2. Aspects moléculaires et génétiques	30
2.4. Facteurs de risque	31
2.4.1. Age	31
2.4.2. Héritéité	31
2.4.3. Sexe	31
2.4.4. Mode de vie	31
2.4.5. Autres facteurs de risque	32
2.5. Rôle de la flore digestive dans l'initiation ou la promotion du cancer du côlon	32
2.5.1. Flore commensale et inflammation	32
2.5.2. Activités biologiques du butyrate	33
2.5.3. Production de sulfure d'hydrogène H ₂ S	33
2.5.4. Biotransformation des acides biliaires	33
2.5.5. Production d'espèces réactives de l'oxygène	34
2.6. Diagnostic du cancer colorectal	34
2.7. Classification des tumeurs colorectales et pronostic	34
2.8. Traitements	35
2.9. Etudes de chimioprévention du cancer du côlon	36
2.9.1. Etudes épidémiologiques	36
2.9.2. Etudes in vitro	36
2.9.3. Etudes chez l'animal	37
2.9.4. Etudes d'interventions chez l'homme	40
<i>Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : définition, mode d'action, intérêts thérapeutiques pour le cancer colorectal</i>	41
1. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens	41
1.1. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens	41
1.1.1. Mode d'action	41

1.1.2. Propriétés	41
1.1.3. Pharmacocinétique	42
1.1.4. Effets indésirables	42
1.2. Les différentes classes d'AINS	44
1.2.1. Aspirine et dérivés salicylés	44
1.2.2. Pyrazolés : phénylbutazone	45
1.2.3. Dérivés acéto-indoliques et apparentés	46
1.2.4. Dérivés de l'acide propionique (et de l'acide butyrique)	47
1.2.5. Dérivés de l'acide anthranilique ou fénamates	47
1.2.6. Oxicams	47
1.2.7. Nimésulide	48
1.2.8. Coxib	48
2. Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens et cancer colorectal	49
2.1. Etudes épidémiologiques	49
2.2. Expression de la cyclo-oxygénase 2 dans la cancérogenèse colorectale	49
2.3. Régulation de l'expression de la cyclo-oxygénase 2	51
2.4. Mécanismes moléculaires des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2	51
2.5. Conclusion : intérêts portés aux inhibiteurs cox-2	52
2° partie : Méta-analyse	55
<i>Méthodologie générale et techniques statistiques</i>	<i>57</i>
1. Méthodologie générale	57
1.1. Principe général de la méta-analyse	57
1.2. Validité de la méta-analyse	58
1.3. Le biais de publication	58
2. Techniques statistiques	59
2.1. Critères de jugement	59
2.1.1. Critères binaires	59
2.1.2. Critères continus	60
2.2. Modèle fixe et modèle aléatoire	62
2.2.1. Modèle fixe	62
2.2.2. Modèle aléatoire	64
<i>Incorporation des études dans la méta-analyse</i>	<i>65</i>
1. Etude des variables	65
1.1. Espèces étudiées	65
1.2. Mode de vie	66
1.3. Type de modèle animal	66
1.4. Variabilité du modèle : tumeurs spontanées	66
1.5. Tumeurs chimio-induites : carcinogène	66
1.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	66
1.7. Critères de jugement	67
2. Recherche des articles susceptibles d'être intégrés à la méta-analyse	67
2.1. Recherches sur Pubmed	67
2.2. Lecture des bibliographies	68
2.3. Utilisation de Google Scholar	68
3. Sélection des articles utilisables	68
3.1. Sélection sur le titre et le résumé	68
3.2. Sélection sur l'article en entier	68
3.2.1. Caractéristiques nécessaires	69
3.2.2. Les marqueurs de qualité	69
3.2.3. Données nécessaires	70
4. Etudes incorporées dans la méta-analyse	70
4.1. Sulindac	70
4.2. Célécoxib	72
4.3. Description des études	73
4.4. Composition des aliments utilisés	73

<i>Réalisation de la méta-analyse</i>	75
1. Avant propos	75
1.1. Logiciel utilisé	75
1.2. Données utilisées	75
1.2.1. Données binaires	75
1.2.2. Données continues	75
1.3. Groupes de méta-analyse	75
1.4. Modèles fixe et aléatoire, résultats exprimés par Revman 5.1	76
1.5. Interprétation des résultats	76
1.5.1. La puissance statistique	76
1.5.2. Homogénéité des groupes testés	77
2. Sulindac	77
2.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants	77
2.1.1. Méta-analyse globale	77
2.1.1.a. Nombre de tumeurs par intestin	77
2.1.1.b. Nombre de tumeurs par intestin grêle	78
2.1.1.c. Nombre de tumeurs par côlon	78
2.1.1.d. Nombre de tumeurs par iléon	79
2.1.2. Méta-analyse en sous-groupes	79
2.1.2.a. Modèle animal	79
2.1.2.b. Durée d'exposition au sulindac	81
2.1.2.c. Dose de sulindac	82
2.2. Tumeurs chimio-induites	83
2.2.1. Méta-analyse globale	83
2.2.1.a. Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon	83
2.2.1.b. Nombre de tumeurs par côlon	83
2.2.1.c. Nombre d'ACF par côlon	84
2.2.1.d. Nombre d'ACF à quatre cryptes et plus, par côlon	84
2.2.2. Méta-analyse en sous-groupes	85
2.2.2.a. Modèle animal	85
2.2.2.b. Type de carcinogène	85
2.2.2.c. Dose de carcinogène	86
2.2.2.d. Voie d'administration du carcinogène	87
2.2.2.e. Durée d'exposition au sulindac	88
2.2.2.f. Moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation	89
2.2.2.g. Dose de sulindac	91
3. Célécoxib	92
3.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants	92
3.1.1. Méta-analyse globale	92
3.1.1.a. Nombre de tumeurs par intestin	92
3.1.1.b. Nombre de tumeurs par intestin grêle	92
3.1.1.c. Nombre de tumeurs par côlon	93
3.1.1.d. Nombre de tumeurs par iléon	93
3.1.2. Méta-analyse en sous-groupes	93
3.1.2.a. Modèle animal	93
3.1.2.b. Durée d'exposition au célécoxib	94
3.1.2.c. Dose de célécoxib	95
3.2. Tumeurs chimio-induites	96
3.2.1. Méta-analyse globale	96
3.2.1.a. Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon	96
3.2.1.b. Nombre de tumeurs par côlon	97
3.2.1.c. Nombre d'ACF par côlon	97
3.2.1.d. Nombre d'ACF à quatre cryptes et plus, par côlon	98
3.2.2. Méta-analyse en sous-groupes	98
3.2.2.a. Modèle animal	98
3.2.2.b. Type de carcinogène	99
3.2.2.c. Dose de carcinogène	99
3.2.2.d. Voie d'administration du carcinogène	100

3.2.2.e. Durée d'exposition au célécoxib	101
3.2.2.f. Moment d'administration du célécoxib par rapport à l'initiation	103
3.2.2.g. Dose de célécoxib	103
<i>Synthèse des résultats</i>	105
1. Méta-analyse globale	105
2. Méta-analyse en sous-groupes	106
2.1. Modèle animal	106
2.2. Dose de carcinogène	107
2.3. Voie d'administration du carcinogène	108
2.4. Durée d'exposition au traitement testé	108
2.5. Moment d'administration du traitement testé par rapport à l'initiation	110
2.6. Dose du traitement testé	110
3. Discussion	111
3.1. Limites de l'étude	111
3.2. Estimations et corrections des biais de publication	112
3.3. Estimations des effets traitement étudiés	113
3.4. Comparaison des effets du sulindac et du célécoxib avec d'autres molécules	113
3.5. Effets du sulindac et du célécoxib chez l'homme	114
3.6. Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens	114
Conclusion	117
Bibliographie	119
Annexes : Description des études	129
1. Sulindac : description des études incorporées dans la méta-analyse	129
2. Célécoxib : description des études incorporées dans la méta-analyse	137
Annexes : Résultats de la méta-analyse	143
1. Sulindac	143
1.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants (méta-analyse en sous-groupes)	143
1.1.1. Modèle animal	143
1.1.2. Durée d'exposition au sulindac	144
1.1.3. Dose de sulindac	146
1.2. Tumeurs chimio-induites (méta-analyse en sous-groupes)	147
1.2.1. Modèle animal	147
1.2.2. Dose de carcinogène	148
1.2.3. Voie d'administration du carcinogène	149
1.2.4. Durée d'exposition au sulindac	150
1.2.5. Moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation	152
1.2.6. Dose de sulindac	153
2. Célécoxib	155
2.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants (méta-analyse en sous-groupes)	155
2.1.1. Modèle animal	155
2.1.2. Durée d'exposition au célécoxib	155
2.1.3. Dose de célécoxib	156
2.2. Tumeurs chimio-induites (méta-analyse en sous-groupes)	157
2.2.1. Modèle animal	157
2.2.2. Dose de carcinogène	158
2.2.3. Voie d'administration du carcinogène	159
2.2.4. Durée d'exposition au célécoxib	160
2.2.5. Moment d'administration du célécoxib par rapport à l'initiation	161
2.2.6. Dose de célécoxib	162

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Facteurs promoteurs et inhibiteurs du cancer colorectal	32
Tableau 2 : Classification TNM pour le cancer du côlon et du rectum	35
Tableau 3 : Indications expérimentales des différents modèles animaux	39
Tableau 4 : Nombre de résultats sur Pubmed à la requête : ("nom de l'AINS"[MeSH Terms] OR "nom de l'AINS"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields])	65
Tableau 5 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)	79
Tableau 6 : Tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire) entre les sous-groupes « modèle animal » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)	80
Tableau 7 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au sulindac » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)	81
Tableau 8 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de sulindac » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)	82
Tableau 10 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	85
Tableau 11 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de carcinogène » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	86
Tableau 12 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « voie d'administration du carcinogène » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	87
Tableau 13 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au sulindac » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	88
Tableau 14 : Tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire) entre les différents sous-groupes « durée d'exposition au sulindac » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	89
Tableau 15 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	90
Tableau 16 : Tests d'hétérogénéité entre les différents sous-groupes « moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	91
Tableau 17 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose sulindac » (tumeurs chimio-induites, sulindac)	90
Tableau 18 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib)	94
Tableau 19 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au célecoxib » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib)	94
Tableau 20 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de célecoxib » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib)	95
Tableau 21 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)	98
Tableau 22 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de carcinogène » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)	99
Tableau 23 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « voie d'administration du carcinogène » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)	100
Tableau 24 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au célecoxib » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)	101
Tableau 25 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)	103
Tableau 26 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose célecoxib » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)	104
Tableau 27 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses globales	105
Tableau 28 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, modèle animal)	106
Tableau 29 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, modèle animal)	106
Tableau 30 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, dose de carcinogène)	107

Tableau 31 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, voie d'administration du carcinogène)	108
Tableau 32 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, durée d'exposition au traitement testé)	108
Tableau 33 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, durée d'exposition au traitement testé)	109
Tableau 34 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (chimio-induites, moment d'administration du traitement testé par rapport à l'initiation)	110
Tableau 35 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, dose du traitement testé)	110
Tableau 36 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, dose du traitement testé)	111
Tableau 37 : Estimation, par la méthode Trim and Fill, du nombre d'études manquantes, pour les principaux endpoints considérés	112
Tableau 38 : Comparaison des risques relatifs, associés à différentes molécules, pour leur effet sur l'incidence de la survenue de tumeur colorectale chimio-induite	113

Photographie

Photographie 1 : Foyer de cryptes aberrantes	40
--	----

Figures

Figure 1 : Structure histologique du côlon	23
Figure 2 : Origine clonale du cancer	27
Figure 3 : Schéma général de l'évolution d'un cancer	28
Figure 4 : Evolution multiphasique d'une crypte normale en adénocarcinome, et mutations associées à chaque étape	30
Figure 5 : Inhibition sélective de la cyclo-oxygénase 2 par certains AINS. Résultats correspondants au log (IC80 Cox 1 / Ic 80 Cox 2)	41
Figure 6 : Formules semi développées de l'acide salicylique, l'acide acétylsalicylique et de diflunisal	44
Figure 7 : Formule semi développée de la phénylbutazone	45
Figure 8 : Formules semi développées de l'indométacine et du sulindac	46
Figure 9 : Formules semi développées des énantiomères de l'ibuprofène et du kétoprofène	47
Figure 10 : Formule semi développée du diclofénac	47
Figure 11 : Formules semi développées du piroxicam, du ténoxiam et du méloxicam	48
Figure 12 : Formule semi développée du nimésulide	48
Figure 13 : Formule semi développée du célécoxib	49
Figure 14 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint nombre de tumeurs par intestin, modèle aléatoire	77
Figure 15 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle, modèle aléatoire	78
Figure 16 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint nombre de tumeurs par côlon, modèle aléatoire	78
Figure 17 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint nombre de tumeurs par iléon, modèle fixe	79
Figure 18 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac, endpoint incidence de la survenue de tumeurs dans le côlon, modèle fixe et aléatoire	83
Figure 19 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac, endpoint nombre de tumeurs par côlon, modèle fixe	83
Figure 20 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac, endpoint nombre d'ACF par côlon, modèle aléatoire	84
Figure 21 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac, endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon, modèle aléatoire	84
Figure 22 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib, endpoint nombre de tumeurs par intestin, modèle aléatoire	92
Figure 23 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib, endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle, modèle fixe	92

Figure 24 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib, endpoint nombre de tumeurs par côlon, modèle fixe	93
Figure 25 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib, endpoint nombre de tumeurs par iléon, modèle fixe	93
Figure 26 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint incidence de la survenue de tumeurs dans le côlon, modèle aléatoire	96
Figure 27 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint nombre de tumeurs par côlon, modèle aléatoire	97
Figure 28 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint nombre d'ACF par côlon, modèle aléatoire	97
Figure 29 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon, modèle fixe	98

Table des abréviations

AC : aberrant crypt	MAM : méthylazométhanol
ACF : aberrant crypt foci	MDF : mucin depleted foci
ADN (DNA) : acide désoxyribonucléique	MeIQ : 2-amino-3,4-dimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoline
AIN : American Institute of Nutrition	Min : multiple intestinal neoplasia
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens	MGMT : O ⁶ -méthyl-guanine DNA méthyl transférase
AMM : autorisation de mise sur le marché	mg : milligramme
AOM : azoxyméthane	mm : millimètre
ARN : acide ribonucléique	MMR : mismatch repair
BCAC : beta-catenin-accumulated crypts	MNNG : N-méthyl-N-nitro-N-nitosoguanidine
cf. : confer	MNU : N-méthyl-N-nitrosourée
cm : centimètre	MPLs : multiple plaque lesions
cox : cyclo-oxygénase	MSI : micro satellite instability
DCA : acide déoxycholique	MSS : micro satellite stable
DMABP : 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl	PAF : polyadénomatose familiale
DMH : 1,2-diméthylhydrazine	PDGF : platelet-derived growth factor
DR : différence de risque	PhIP : 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine
EGF : epidermal growth factor	ppm : partie par million
Ex : exemple	r : risque
FAP : familial adenomatous polyposis	RC : rapport des risques
FE : facteur d'erreur	RER : replication error
FGF : fibroblast growth factor	Rq : remarque
g : gramme	RR : risque relatif
GI : gros intestin	SD : standard deviation
Glu-P-1 : 2-amino-6-methyldipyrido [1,2-a:3',2'-d]imidazole	SE : standard error
Glu-P-2 : 2-aminodipyrido [1,2-a:3',2'-d]imidazole	SMD : standard means difference
HNPCC : hereditary non polyposis colorectal cancer	TCF4 : transcription factor 4
IC : intervalle de confiance	TGF : transforming growth factor
IG : intestin grêle	TNF : tumor necrosis factor
IGF : insuline-like growth factor	TNM (classification) : T = tumeur, N = neuds lymphatique, M = métastase
IL1 : interleukin 1	VEGF : vascular endothelial growth factor
IL6 : interleukin 6	Vs : versus
IQ : 2-amino-3methyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoline	WCRF : world cancer research fund
j : jour	WMD : weighted means difference
kg ; killogramme	
LCA : acide lithocholique	
LOH : loss of heterozygosity	

Introduction

Le cancer colorectal est à l'origine de 610 000 décès dans le monde, chaque année (soit 8% des décès imputables aux cancers) [1]. Il correspond, à l'échelle mondiale, au troisième cancer de part son incidence. La survenue de cette maladie est influencée par différents facteurs : génétique, alimentation, mode de vie... . Le surpoids, la consommation de viande rouge ou d'alcool sont par exemple des facteurs à risques, tandis que certaines pratiques telle que l'exercice physique ont des effets protecteurs. Ces différents facteurs sont autant de cible pour la prévention de cette maladie. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens semble également prometteuse. En effet l'expression de la cyclo-oxygénase-2 est fréquente et précoce au cours de la cancérogenèse colorectale. Ses actions sur la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la promotion de l'invasion tumorale et la stimulation de l'angiogenèse, favorisent la croissance, l'induction et l'invasion tumorale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2, se présentent donc comme une arme thérapeutique, capable d'agir à tous les stades de la cancérogenèse colorectale, leur conférant ainsi un pouvoir préventif et curatif.

Le but de notre travail va être de quantifier l'effet protecteur de deux AINS : le sulindac et le célécoxib. En effet de nombreuses études se sont intéressées à leurs effets protecteurs vis-à-vis de la cancérogenèse colorectale. L'ONSENAL® (célécoxib), disposait même d'une AMM pour la réduction du nombre de polypes adénomateux intestinaux dans la polypose adénomateuse familiale. Ce dernier a été retiré à cause d'effets secondaires cardio-vasculaires. Pour ce faire, nous allons utiliser l'outil de la méta-analyse. Elle permet, en couplant les observations, d'augmenter la probabilité de mettre en évidence un effet traitement, de le quantifier de manière plus précise et enfin de synthétiser des résultats discordants.

1^o partie : Synthèse bibliographique

Le côlon : fonctionnement normal et cancérogenèse

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : définition, mode d'action, intérêts thérapeutiques pour
le cancer colorectal

Chapitre I

Le côlon : fonctionnement normal et cancérogénèse

1. Le côlon sain

Le gros intestin constitue la dernière partie du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle et commence ainsi à la jonction iléo-caecale. Il est formé de plusieurs portions qui sont de son origine à sa terminaison : le caecum et son appendice, le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde et le rectum. Sa taille varie, chez l'homme, entre 1 et 1,8 mètres pour une moyenne de 1.5 mètres. Son diamètre diminue du caecum au côlon sigmoïde passant ainsi de 8 à 3 cm.

Le côlon remplit un rôle important d'absorption (eau, sels minéraux), et constitue le siège de la fermentation bactérienne.

1.1. Aspects anatomiques et histologiques du côlon sain [2, 3, 4, 5, 6]

1.1.1. Topographie

Le côlon est composé de quatre portions se faisant suite. On distingue de son origine à sa terminaison : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde.

Le côlon ascendant fait suite au caecum et à l'appendice, qui sont situés dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen et plus précisément dans la fosse iliaque droite. Il monte par la suite dans la partie droite de la cavité abdominale jusqu'à l'hypochondre droit, sous le lobe droit du foie. A ce niveau, il se courbe vers la gauche formant ainsi l'angle colique droit, également appelé courbure ou angle hépatique. De cette courbure, part le côlon transverse qui traverse la cavité abdominale jusqu'à l'hypochondre gauche, au niveau de la rate, en avant de la partie inférieure du rein gauche. Cette portion du côlon est la plus longue et la plus mobile : elle mesure en moyenne 45 cm chez l'homme. Au niveau de la rate, le côlon se coude vers le bas formant ainsi l'angle colique gauche, aussi appelé courbure ou angle splénique. A noter que cet angle est généralement plus haut situé, plus aigu et moins mobile que l'angle colique droit. De l'angle colique gauche part le côlon descendant qui va jusqu'à la fosse iliaque gauche. Il est suivi par le côlon sigmoïde qui est caractérisé par sa forme en S. Ce dernier débute dans la fosse iliaque gauche, pénètre dans la partie supérieure de la cavité pelvienne et se termine à la troisième vertèbre sacrale où il s'uni au rectum, au niveau de la jonction recto-sigmoïdienne, à une quinzaine de centimètres de l'anus.

1.1.2. La vascularisation

Le côlon ascendant et la moitié droite du côlon transverse sont vascularisés par l'artère mésentérique supérieure et plus précisément par les artères coliques droites supérieure, moyenne et inférieure.

La partie gauche du côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde sont eux vascularisés par l'artère mésentérique inférieure et plus précisément par les artères coliques gauches supérieure et inférieure.

Chaque branche artérielle est accompagnée d'une veine : le réseau veineux suit le réseau artériel jusqu'aux grandes veines mésentériques supérieure et inférieure qui se jettent dans le tronc de la veine porte.

1.1.3. Système lymphatique

Quelle que soit la région du côlon d'où elle provient, la lymphe est drainée successivement par les nœuds lymphatiques épicoliques situés à la surface de la paroi intestinale, les nœuds paracoliques situés le long du bord mésentérique, les nœuds intermédiaires ou mésocoliques situés le long des artères coliques et enfin les nœuds lymphatiques mésentériques supérieurs et inférieurs qui sont généralement drainés par les troncs intestinaux vers la citerne du chyle.

1.1.4. Configuration externe

Le côlon est parcouru dans toute sa longueur par des bandelettes musculaires longitudinales également appelé *tæniae coli*. Ces bandelettes constituent une partie de la musculature du côlon. Elles mesurent 1 cm de largeur environ et sont au nombre de trois sur le côlon ascendant, transverse et descendant et au nombre de deux sur le côlon sigmoïde. Sur le côlon ascendant et descendant, elles se distinguent en antérieure, postéro-radiale et postéro-latérale, tandis que sur le côlon transverse, la bandelette postéro-radiale devient postéro-supérieure, l'antérieure devient postéro-inférieure et la postéro-latérale devient antérieure.

Ces bandelettes étant plus courtes que le côlon lui-même, on observe des haustrations coliques. Ce sont des bosselures transversales présentes dans l'intervalle des bandelettes et séparées par des sillons distants de 1 à 2 cm. Elles s'atténuent puis disparaissent au voisinage du rectum et du canal anal.

Les appendices épiploïques sont des petits amas adipeux entourés de péritoine. Ils sont appendus le long de certains *tæniae coli*. Ces appendices peuvent se creuser d'un diverticule chez le sujet âgé.

1.1.5. Configuration interne

La surface interne du côlon présente des dépressions séparées par des crêtes : les plis semi-lunaires, s'étendant sur un tiers environ de la circonférence de la paroi. Ces plis correspondent aux sillons de la surface externe.

1.1.6. Structure histologique [7, 8]

La paroi colique est constituée de quatre tuniques : muqueuse, sous muqueuse, musculature et séreuse.

La muqueuse du côlon est totalement dépourvue de villosités. Elle se caractérise par de nombreux orifices de glandes tubulaires rectilignes ou cryptes de Lieberkühn. On distingue deux épithéliums : l'épithélium superficiel à l'extérieur des glandes et l'épithélium glandulaire. Le premier est un épithélium superficiel cylindrique simple, formé par des entérocytes absorbants et des cellules caliciformes. Les entérocytes possèdent de courtes microvillosités apicales et participent au transport des ions et de l'eau tandis que les cellules caliciformes sécrètent du mucus pour lubrifier et protéger la surface de la muqueuse. L'épithélium glandulaire est un épithélium simple comprenant des entérocytes et une majorité de cellules caliciformes. Des cellules souches sont également présentes ainsi que des cellules entéro-endocrines clairsemées.

Le chorion est constitué de tissu conjonctif riche en fibres de réticuline. Un grand nombre de lymphocytes sont présents et les îlots lymphoïdes sont nombreux, volumineux et envahissent souvent la sous-muqueuse.

La musculaire muqueuse est épaisse avec deux plans de fibres bien distincts. Les îlots lymphoïdes interrompent sa continuité lorsqu'ils atteignent la sous muqueuse.

La sous muqueuse est une couche de tissu conjonctif lâche comprenant de gros vaisseaux sanguins, lymphatiques et le plexus sous muqueux (anciennement plexus de Meissner) qui appartient au système nerveux autonome. Elle est dépourvue de glandes.

La musculuse est composée de deux couches : une couche interne constituée de myofibres lisses circulaires et une couche externe constituée de myofibres lisses longitudinales organisés en bandelettes, les tæniae coli.

La séreuse est constituée par le péritoine viscéral. Elle présente par endroit des poches de tissu adipeux, les appendices épiploïques.

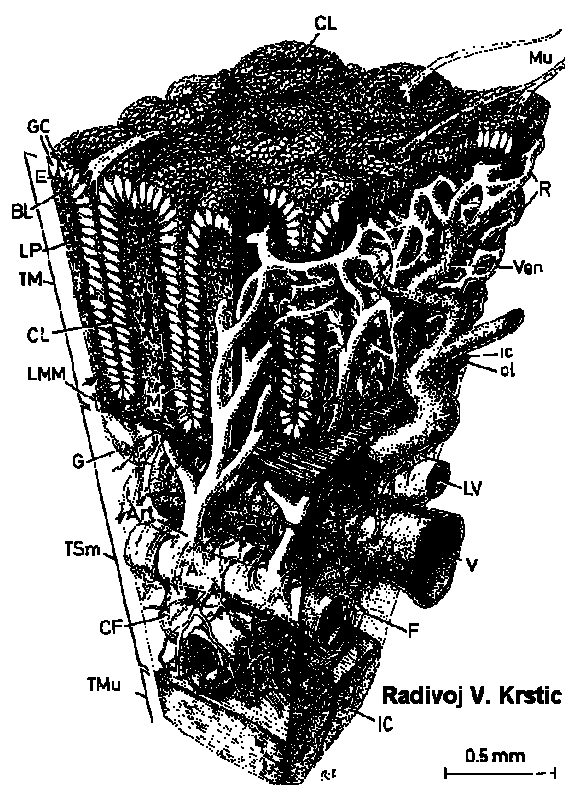


Figure 1 : Structure histologique du côlon

(BL : lame basale, CL : cryptes de Lieberkühn, E : épithélium, GC : cellules caliciformes, LMM : musculaire muqueuse, LP : lamina propria, Mu : mucus, TM : muqueuse, TSm : sous muqueuse, TSe : séreuse)

Source : Krstic [8b]

1.2. Aspects microbiologiques

1.2.1. Composition de la flore colique

10^9 à 10^{12} micro-organismes sont présents, par gramme de contenu intestinal [9], pour une masse totale d'environ 90 grammes. Le côlon est la zone la plus peuplée de notre organisme [10]. L'étude de cette flore, se faisait auparavant par mise en culture à partir d'échantillon de fécès. Aujourd'hui, l'utilisation des séquences des ARN ribosomiaux (16S ribosomal DNA), permet de mieux identifier les bactéries présentes (60 à 80 % des espèces de la flore digestive n'étant pas cultivables [11]). On compte ainsi 1000 fois plus de bactéries anaérobies qu'aéro-anaérobies dans le côlon [10].

La flore colique constitue un microbiome complexe, pouvant être séparée en deux types : celle liée au mucus et celle présente dans la lumière. La flore luminale, est assez proche de la flore fécale [10], ce qui n'est généralement pas le cas de la flore liée au mucus [10, 12, 13].

On note ensuite une grande diversité dans les espèces qui composent la flore colique. Pour exemple, l'étude de 2005 d'Eckburg [13], a permis de mettre en évidence 395 phylotypes bactériens différents, à partir de prélèvements de fèces et de muqueuses coliques, de trois individus. Parmi ces espèces, 80% n'étaient pas cultivables. Les micro-organismes les plus présents appartenaient au groupe des *Firmicutes* et à celui des *Bacteroidetes*. Le groupe des *Firmicutes* représentait 301 des 395 phylotypes trouvés et 95 % correspondaient à la classe des *Clostridia*. Parmi le groupe des *Bacteroidetes* les variations étaient plus importantes. L'espèce la plus représentée était *B.thetaiotaomicron*. Par ailleurs, quelques séquences d'ARN ribosomiaux ont été associées aux groupes des *Proteobacteria*, des *Actini-bacteria*, des *Fusobacteria* et des *Verrucomicrobia*.

A noter, enfin, que la flore colique comporte également des différences d'un individu à l'autre [13].

D'un point de vue plus synthétique, la flore colique luminale, s'apparentant à la flore fécale, peut être divisée en trois types. La flore dominante, présente à des taux de 10^9 à 10^{11} micro-organismes par gramme de fèces et essentiellement composée de bactéries anaérobies strictes, parmi lesquelles des bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides* en nombre important, des bacilles à Gram positif des genres *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, ainsi que des cocci à Gram positif comme des *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*. La flore sous dominante, présente à des taux de 10^6 à 10^8 micro-organismes par gramme de fèces, se compose de bactéries aéro-anaérobies facultatives appartenant à différentes espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *Escherichi coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*... . La flore de passage est variable et ne s'implante pas au sein du tube digestif, sauf circonstances pathologiques. Elle est très polymorphe et présente à des taux de 10^6 micro-organismes par gramme de fèces. [9]

Pour ce qui est de la flore liée au mucus, Swidsinski et al [14], a mis en évidence six types de bactéries adhérentes au mucus colique : *Bacteroides* qui représentent 50 à 95% des bactéries anaérobies, *Enterobacteriaceae-E.coli* constituant la bactérie aérobie la plus représentée, *Brachyspira*, *Fusobacterium*, *Eubacterium rectale-C.coccoides* et *Enterococcus faecalis*.

1.2.2. Colonisation du tube digestif [15]

In utero, le tube digestif constitue un environnement stérile. Sa colonisation débute après la rupture des membranes fœtales et le nouveau né va très vite se constituer une flore simple à partir des flores maternelles (vaginales, intestinales et cutanées) et environnementales. Par la suite, continuellement exposée à de nouvelles bactéries, sa flore va évoluer et se diversifier. On considère qu'une flore identique à celle de l'adulte est atteinte vers l'âge de 2 ans.

Dans des conditions normales, les premières bactéries à s'implanter sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries). A ce stade le potentiel d'oxydo-réduction colique est élevé et ne permet pas le développement des bactéries anaérobies strictes. Par contre ces bactéries consomment de l'oxygène, entraînant ainsi une diminution du potentiel d'oxydo-réduction permettant l'implantation dès la première semaine de vie, des genres anaérobies stricts tels que *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium*. On observe parallèlement une régression de la population aérobie.

De nombreux facteurs jouent dans cette colonisation. Par exemple, chez les enfants nés par césarienne, les premières bactéries rencontrées sont majoritairement celle de l'environnement. Cela va se traduire par un retard dans l'implantation de la flore anaérobie stricte, notamment pour les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* (bactéries d'origine entérique).

On note également une influence de l'alimentation. L'allaitement favorise l'implantation en flore dominante du genre *Bifidobacterium*. De ce fait la microflore du nouveau né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau né nourri au lait artificiel. Cette différence de colonisation s'expliquerait par l'absence de pouvoir tampon du lait maternel rendant le pH colique faible (5-6).

L'influence du mode d'accouchement, de l'alimentation, ne sont que des exemples, on pourrait également citer l'influence de l'environnement, de l'hygiène, l'utilisation d'antibiotique...

1.2.3. Activités métaboliques de la microflore intestinale

Les substrats fermentés par la microflore colique sont à la fois d'origine exogène (apportés par l'alimentation) et endogène (synthétisés par l'hôte). Les substrats exogènes sont essentiellement constitués par les glucides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif, les lipides et les protéines ingérés étant presque totalement absorbés dans l'intestin grêle. Ces glucides sont principalement représentés par l'amidon résistant à l'action des amylases pancréatiques (8 à 40 g par jour) et les polyosides végétaux (8 à 20 g par jour). Les substrats endogènes proviennent eux de l'intestin grêle (enzymes pancréatiques, stéroïdes biliaires, cellules épithéliales desquamées, mucines...) et de la paroi colique elle-même (mucopolysaccharides, mucines...). [16]

Métabolisme des glucides

A partir des polyosides, ce métabolisme amène à la production d'acides gras à courtes chaînes et de gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane) [16]. Ces acides gras sont essentiellement représentés par l'acétate, majoritaire, par le propionate et le butyrate en quantité moindre. CUMMINGS *et all* [17] ont, chez 6 sujets, observé en moyenne dans le côlon et le rectum 53,7 mmol/ kg de contenu d'acétate, 20,8 mmol/ kg de contenu de propionate et 20,4 mmol/ kg de contenu de butyrate. Ils ont également montré de légère variation en fonction du segment considéré, avec les concentrations en acides gras les plus hautes au niveau du côlon ascendant et les plus basses au niveau du côlon descendant.

95 à 99% de ces acides gras sont absorbés par l'épithélium du côlon [18], entraînant ainsi différents effets biologiques. Tout d'abord, ils possèdent un effet trophique sur la muqueuse colique [19]. Ils ont également un rôle dans la motilité colique [20]. L'acétate entraîne une augmentation de la consommation et de la perfusion du côlon [21], et le butyrate constitue la principale source d'énergie via la formation de corps cétoniques dans les colonocytes [22].

Métabolisme des gaz

La fermentation des oses et des polyosides entraîne la production de H₂. Ce gaz est en partie excrété par voie pulmonaire (15%) et anale (10%) mais la majeure partie est réutilisée in situ par la flore hydrogénotrophe. Cette flore va être impliquée dans trois processus. On distingue tout d'abord la méthanogenèse, qui va conduire à la formation de CH₄ soit par réduction du CO₂ par l'H₂ (*Methanobrevibacter smithii*) soit par réduction du méthanol par l'H₂ (*Methanospaera stadmaniae*). Le CH₄ ainsi produit est excrété par voie pulmonaire et anale. Le second processus est la sulfato-réduction qui correspond à la réduction du sulfate en H₂S. La formation de sulfure est potentiellement toxique : ulcère de la paroi colique [23], cancer colorectal [24]. Enfin, on distingue l'acétogénèse réductrice qui conduit à la formation d'acétate par réduction de deux moles de CO₂ par quatre moles d'H₂. Cette voie n'est présente que chez les individus n'hébergeant peu ou pas d'archaea méthanogènes. [16]

Métabolisme des protéines

Suite à l'action de leurs enzymes protéolytiques, les bactéries vont assimiler l'azote soit sous forme de peptides soit sous forme d'acides aminés libres. Ces éléments seront soit utilisés en

tant que source d'azote, soit en tant que source d'énergie par fermentation, possible par diverses réactions d'oxydations et de réductions. Outre la production d'énergie, de nombreux composés vont apparaître à la suite de ces réactions. La voie réductrice de désamination qui constitue la principale voie de fermentation, entraîne la formation d'acides gras à courtes chaînes et d'ammoniac. Toutefois une variété d'autres composés est également formée lors du métabolisme des acides aminés, certains pouvant être toxiques. La dégradation des acides aminés aromatiques peut entraîner la production de phénol et d'indol. On observe également la production d'amine à la suite principalement de la décarboxylation des acides aminés, mais aussi en moindre mesure à la suite de réaction d'alkylation et de transamination. [16]

Métabolisme des stérols

Les stérols biliaires constituent, dans cette catégorie, le principal substrat utilisé par la flore colique. On y distingue entre autres, les acides biliaires (67%), le cholestérol (4%) et les hormones stéroïdiennes en faible quantité [25].

Métabolisme des acides biliaires : Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol, et conjugués à la glycine ou à la taurine par une liaison amide. Chez l'homme, les principaux acides biliaires primaires sont l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Environ 5% des sels biliaires échappent au cycle entéro-hépatique et subissent ainsi l'action de la flore colique. Après déconjugaison et métabolisation par diverses voies, la majorité des composés obtenus va être excrétée dans les selles. Pour les autres, ils vont être transportés vers le foie, reconjugués et ré-excrétés dans la bile, formant ainsi les sels biliaires secondaires. [16, 26].

Métabolisme du cholestérol : Le cholestérol est essentiellement absorbé dans l'intestin grêle mais une petite partie (environ 1 gramme par jour) arrive jusqu'au côlon. Il provient de la bile mais aussi de l'alimentation et des muqueuses digestives. Le métabolisme du cholestérol va amener à la production de coprostanol essentiellement, mais aussi à de faibles quantités de coprostanone. Ces composés sont par la suite éliminés dans les selles [16]. Il est à noter que ce métabolisme du cholestérol n'existe pas ou peu chez certaines personnes. En effet WILKINS et HACKMAN (1974) ont montré sur un groupe de 31 individus que seules 23 métabolisaient le cholestérol de manière intensive et 8 ne le métabolisaient pas ou peu [27].

Métabolisme des hormones stéroïdiennes : Les hormones stéroïdiennes arrivant dans le côlon sont déconjuguées et métabolisées par la flore colique. Par la suite, elles sont principalement réabsorbées et transportées au foie où elles seront ré-excrétées dans la bile après conjugaison. [16]

2. Le cancer colorectal

2.1. Epidémiologie

D'après les données disponibles, il a été dénombré, au niveau mondial, 1 235 000 nouveaux cas de cancer colorectal en 2008. Ce cancer apparaît ainsi en troisième position juste derrière, respectivement, le cancer du poumon et du sein. Il représente 9.8% des nouveaux cas de cancers en 2008 et a causé 610 000 décès cette même année soit 8% des décès imputables aux cancers. Du point de vue de la mortalité, il se classe en quatrième position derrière, respectivement le cancer du poumon, de l'estomac et du foie. [1]

(Rq : Les données sont sûrement biaisées, dû fait que l'estimation est mondiale (manque d'informations pour certains pays, maladie non diagnostiquée ...).)

De grandes disparités existent entre les différents pays. D'après une étude [28] basée sur des données de l'International Agency for Research on Cancer entre 1998 et 2002, on s'aperçoit que l'incidence du cancer colorectal est de 4.1 pour cent mille hommes en Inde contre 59.1 pour cent mille en République Tchèque. Pour les femmes, l'Inde a toujours le taux le plus bas (3.6 pour cent mille) mais le taux le plus haut est en Nouvelle Zélande (39.5 pour cent mille).

On retrouve dans les pays à la plus forte incidence, les pays industrialisés telle que ceux d'Amérique du nord, d'Europe, l'Australie et la Nouvelle Zélande. Récemment d'autres pays les ont également rejoint telle que la République Tchèque (numéro 1 chez les hommes) et la Slovaquie (numéro 3 chez les hommes). Cela est à relier au développement économique de ces pays, à l'apparition d'une alimentation hypercalorique et à l'inactivité. Un autre paramètre pouvant rentrer en jeu dans ces deux pays est le nombre important de fumeurs. On a également vu apparaître le Japon (numéro 2 chez les hommes), avec pour explication probable, des changements dans le comportement alimentaire, notamment chez les hommes.

Il a également été montré que les personnes s'installant dans un pays étranger, atteignaient des taux de cancers colorectaux dans les mêmes valeurs que la population autochtone [29]. Ces faits suggèrent que le mode de vie, l'environnement, et l'alimentation ont un impact important sur le risque de cancer colorectal.

Le sex ratio des cancers du caecum, côlon ascendant et côlon transverse est voisin de 1 dans tous les groupes d'âge. Par contre, on constate une prédominance masculine pour les cancers du côlon descendant et du côlon sigmoïde à partir de 65 ans [30].

2.2. Rappels généraux sur la cancérogenèse

Le cancer ne correspond pas à une seule maladie mais à un groupe de plus de 200 maladies ayant des caractéristiques similaires. Il se caractérise généralement par une masse de tissu néoformé, persistant ou s'accroissant, résultant d'un trouble irréversible de la prolifération et de la différenciation cellulaire, et ne répondant pas au mécanisme de contrôle biologique.

2.2.1. L'origine clonale du cancer

Une cellule tumorale possède différentes caractéristiques phénotypiques qui la différencient des cellules saines. Ces caractéristiques résultent de l'accumulation d'altérations génotypiques sur plusieurs générations de cellules.

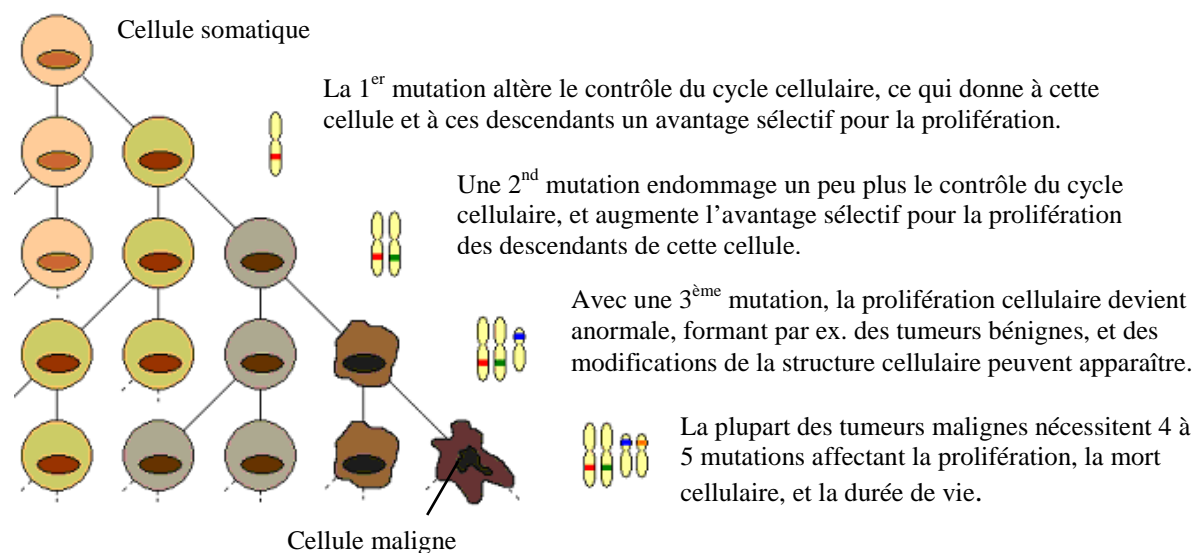


Figure 2 : Origine clonale du cancer

A partir d'une cellule normale, les mutations se produisent naturellement de manière aléatoire, ou suite à des facteurs promoteurs de l'environnement (radiations, produits chimiques...) et s'accumulent jusqu'à provoquer le cancer.

Source : Cunningham, 2007 [31]

Les six modifications fondamentales de la physiologie cellulaire qui dictent le phénotype malin sont [32] :

- l'autosuffisance pour les signaux de croissance,
- la perte de la sensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance,
- l'échappement à l'apoptose,
- un potentiel de réplication illimité,
- une capacité d'angiogenèse tumorale,
- une capacité d'infiltration et de métastase.

2.2.2. Evolution du cancer : phases d'initiation, de promotion et de progression [32]

La cancérogenèse est un processus multiphasique très complexe, qui se déroule sur une longue durée.

Un modèle extrêmement simplifié de la cancérogenèse, la divise en trois étapes : initiation, promotion, et progression.

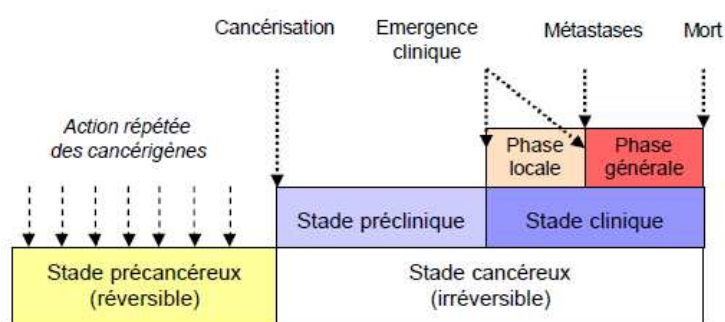


Figure 3 : Schéma général de l'évolution d'un cancer
Source Raymond-Letron 2009 [32]

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

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

Progression et invasion : L'initiation et la promotion sont inapparentes cliniquement. La phase de progression aboutit à l'émergence clinique de la tumeur. Elle met en jeu, à nouveau, des mutations génétiques. Lors de la phase d'invasion, des cellules tumorales se disséminent dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique, et forment des métastases à distance. Le malade meurt rarement de la tumeur primaire ; ce sont généralement les métastases qui conduisent à la mort.

2.3. Pathogénie du cancer colorectal

La grande majorité des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes. Les tumeurs rares représentent entre 2 et 5 % des cancers colorectaux. On distingue de manière non exhaustive : des mélanomes, des tumeurs carcinoïdes, des tumeurs neuroendocrines indifférenciées, des

cancers épidermoïdes, des sarcomes, des lymphomes... [33]. Nous ne nous intéresserons dans la suite de cette thèse qu'aux adénocarcinomes.

2.3.1. Aspects morphologiques et histologiques

Deux tiers des cancers coliques se développent au niveau du côlon gauche (50% côlon sigmoïde, 15% côlon descendant) et un tiers à droite. La tumeur peut être végétante, infiltrante et ulcérée. Les formes macroscopiques dépendent de la prédominance d'un de ces trois caractères : bourgeon, virole, ulcération.

Le cancer du rectum représente lui, un tiers des cancers colorectaux. Il s'agit d'un adénocarcinome bourgeonnant. Par la suite le centre de la tumeur se nécrose et s'ulcère, la lésion devient ulcéro-bourgeonnante, puis seulement ulcérée.

L'extension des tumeurs colorectales se fait vers la profondeur de la paroi, vers les chaînes lymphatiques et vers les viscères voisins, le foie essentiellement. [34]

Le cancer colorectal se développe dans 60 à 80 % à partir d'une tumeur bénigne : l'adénome (ou polype) [35]. Les adénocarcinomes ne provenant pas de la transformation d'un adénome en cancer sont dénommés *de novo*.

Les adénomes se présentent comme des formations arrondies ou polylobées de couleur rose à rouge sombre, pédiculés dans 35% des cas et sessiles dans 65%. Leur taille va de quelques millimètres à plusieurs centimètres : deux tiers mesurent moins de 10 mm, 15% dépassent 15 mm. Le polype est unique dans 60% des cas. 60 à 65% des polypes siègent entre l'angle gauche du côlon et l'anus. Histologiquement on distingue trois types d'adénomes. Les adénomes tubuleux (65%) nés d'une prolifération des cellules de cryptes de Lieberkühn qui engendrent des tubes glandulaires ramifiés et enchâssés dans un chorion. Ils siègent le plus souvent sur le rectosigmoïde, avec une fréquence maximale entre 50 et 60 ans. On distingue ensuite les adénomes vilieux (5%) nés d'une prolifération des cellules de l'épithélium formant des prolongements digitiformes bordés de cellules cylindriques. Et enfin, les adénomes tubulo-vilieux (20%) où s'associent structures glandulaires et vilieuses [36].

Chez un sujet donné, le risque de dysplasie sévère augmente avec la taille, le nombre de polypes adénomateux et le pourcentage du contingent vilieux. Le risque de cancérisation est inférieur à 5% pour les adénomes mesurant moins de 1 cm et supérieur à 50% pour les adénomes vilieux de plus de 2 cm. Le taux de cancérisation des adénomes tubuleux est d'environ 5% et celui des adénomes vilieux de 40% [37]. Une dysplasie de bas puis de haut grade précède la transformation en adénocarcinome. Au cours de cette transformation, des altérations génétiques vont s'accumuler [35].

La cancérisation des adénomes se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord elle est précédée par une dysplasie épithéliale sévère. A ce stade, la musculaire muqueuse est strictement respectée. A cette dysplasie va succéder un carcinome qui va dépasser la musculaire muqueuse et envahir l'axe conjonctif de l'adénome. Les cellules cancéreuses vont ensuite infiltrer le pied du pédicule et s'étendre à la sous-muqueuse puis à la musculature de la paroi adjacente [36].

La durée de la séquence adénome-cancer est estimée à 10 ans [37].

Histologiquement, la masse tumorale est dans 80% des cas une prolifération bien différenciée, de structure glandulaire, appelée : adénocarcinome lieberkühnien typique. Il existe parfois une mucosécrétion très abondante, il s'agit des carcinomes colloïdes muqueux (10 à 20%), et enfin les carcinomes anaplasiques sont les moins fréquents [34]

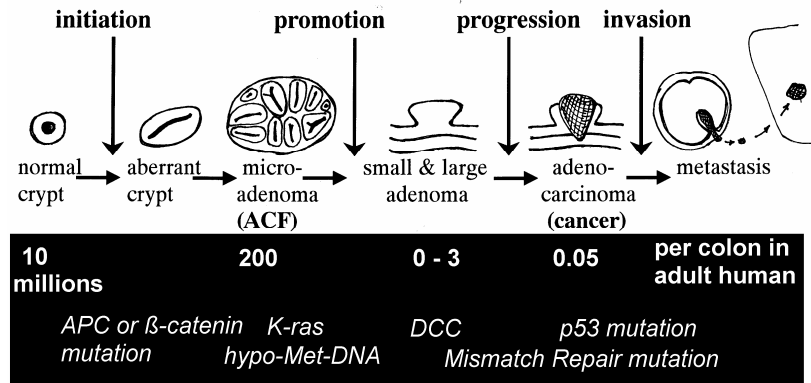


Figure 4 : Evolution multiphasique d'une crypte normale en adénocarcinome, et mutations associées à chaque étape

Source : Corpet [38]

On présume que les foyers de cryptes aberrantes (en anglais : Aberrant crypt foci, ACF) constituent les précurseurs des tumeurs colorectales. [38]

2.3.2. Aspects moléculaires et génétiques

Les formes héréditaires constituent 5 à 8% des cancers colorectaux [34]. Les deux principales affections héréditaires sont la polyadénomatoase familiale (PAF, en anglais Familial Adenomatous Polyposis : FAP) et le syndrome de Lynch ou cancer héréditaire du côlon sans polypose (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC) [35]. La transmission est alors autosomique dominante [37]

Dans 90% des polyposes adénomatoses familiales (PAF), dont le risque de dégénérescence approche les 100% à 40 ans, le gène APC est muté. Ce gène code la protéine APC « tronquée » qui ne se lie plus à ses partenaires protéiques (comme la β -caténine) pour ralentir la prolifération cellulaire. [34]

Le syndrome HNPCC constitue une forme héréditaire de cancer colorectal sans polypose. Il s'accompagne d'altération de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou gène MMR pour « Mismatch Repair ». Deux de ces gènes hLMH1 et hSMH2 rendent compte de 90% des syndromes HNPCC mais d'autres gènes peuvent être touchés : PMS1, PMS2 et MSH6 [37]. L'inactivation des gènes MMR entraîne une instabilité de génome dans les cellules tumorales visibles au niveau de loci de type microsatellite (instabilité satellitaire) et prennent alors un phénotype type RER + pour « Replication Error ». [34]

La caractérisation des différentes altérations génétiques présentes au sein des tumeurs colorectales (familiales ou non) a permis l'individualisation de deux groupes de tumeurs. Dans le premier groupe de tumeurs (60 à 70 % des tumeurs colorectales), désigné « tumeurs LOH+ » (Loss Of Heterozygosity), les cellules tumorales sont hyperploïdes et présentent une instabilité chromosomique se traduisant par la perte de certains fragments chromosomiques. Le bras court du chromosome 17, le bras long du chromosome 5 et 18 sont les plus souvent perdus. Des gènes impliqués dans le processus tumoral sont localisés sur ces fragments. Il s'agit essentiellement de gènes suppresseurs de tumeur : le gène APC sur le chromosome 5, le gène TP53 sur le chromosome 17, les gènes DCC, DPC4 et SMAD2 sur le chromosome 17. La perte de ces fragments est étroitement associée à la survenue de mutations somatiques sur l'allèle non perdu de ces gènes suppresseurs de tumeurs (TP53 et APC sont mutés dans 60% des cas). La conséquence est une inactivation bi-allélique de ces gènes.

Le second groupe (15% des tumeurs) est caractérisé par une instabilité de loci microsatellites liée à un dysfonctionnement du système de réparation des erreurs de réplication de l'ADN. Ce

dysfonctionnement confère à la tumeur le phénotype RER+ et semble lié à l'altération somatique de gènes impliqués dans le processus de réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MSH2, MLH1, PMS1...). La présence de mutations de gènes suppresseurs de tumeur semble moins fréquente dans ce groupe.

Certaines altérations sont communes aux 2 groupes de tumeurs ; en effet, le proto-oncogène Ki-ras est activé par la présence de mutation faux sens avec la même fréquence dans les deux groupes (40%). [37]

2.4. Facteurs de risque

2.4.1. Age

Les cancers du côlon sporadiques sont rares avant l'âge de 50 ans. L'incidence augmente avec l'âge et le risque double tous les 10 ans à partir de 50 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans [35].

Attention toutefois, chez les personnes atteintes d'un syndrome HNPCC ou d'une polypose adénomateuse familiale, le risque de développer un cancer colorectal est bien plus important : pour la PAF le risque est quasiment de 100% à l'âge de 40 ans, pour le syndrome HNPCC le risque correspond grossièrement à l'âge du patient (60% à 60 ans ...) [36, 37].

2.4.2. Héritéité

En dehors du cas des affections héréditaires (FAP et HNPCC), il existe un risque accru de cancer colorectal au sein des familles dans lesquelles une personne a déjà développé un tel cancer. Le risque de développer un cancer colorectal est multiplié par deux chez les apparentés au 1^{er} degré d'un sujet atteint du cancer colorectal ou porteur d'un adénome. Si un parent du 1^{er} degré est atteint d'un cancer colorectal diagnostiqué avant 45 ans ou s'il y a deux parents du 1^{er} degré atteints de ce cancer, le risque est multiplié par 4. De même, les apparentés au 1^{er} degré de sujets atteints d'adénomes diagnostiqués avant 60 ans ont un risque multiplié par 2 à 4. [37]

2.4.3. Sexe

Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes. En 2008 au niveau mondial, on comptait environ 664 000 nouveau cas de cancers colorectaux chez les hommes contre 571 000 chez les femmes. La mortalité était de 320 000 morts chez les hommes contre 289 000 chez les femmes. [1]

Chez les hommes, c'est le troisième cancer le plus fréquent (après le cancer du poumon et de la prostate) et le quatrième en terme de mortalité (après le cancer du poumon, du foie et de l'estomac). Chez les femmes, c'est le deuxième cancer le plus fréquent (après le cancer du sein) et le troisième en terme de mortalité (après le cancer du sein et du poumon). [1]

2.4.4. Mode de vie

Le rapport du World Cancer Research Fund (WCRF) paru en Novembre 2007 [39] est la synthèse de nombreuses études évaluant notamment le rôle de l'alimentation et de l'activité physique dans la prévention des cancers. Selon les experts qui ont rédigé ce rapport, l'activité physique est un facteur de protection avéré contre le cancer colorectal, tandis que l'excès de poids, la consommation de viande rouge et d'alcool, sont des facteurs de risque.

Poids des arguments	Diminue le risque	Augmente le risque
Convaincant	Activité physique	Viande rouge Viande transformée Boissons alcoolisées (homme) Surpoids Graisse abdominale Taille adulte
Probable	Aliments riches en fibre Ail Lait Calcium	Boissons alcoolisées (femme)
Limité, suggestif	Légumes Fruits Aliments contenant des folates Aliments contenant du sélénium Poisson Aliments contenant de la vitamine D Sélénium	Aliments contenant du fer Fromage Aliments contenant des graisses animales Aliments contenant du sucre
Limité, pas de conclusion	Graines de céréales et leurs sous produits, pomme de terre, volaille, coquillages et autres fruits de mer, autres produits laitiers, composition en acide gras cholestérol, sucre (sucrose), café, thé, caféine, consommation totale de glucides amidon, vitamine A, rétinol, vitamine C, vitamine E, multivitamines, sources de calcium non laitières, méthionine, bêta-carotène, alpha-carotène, lycopène, fréquence des repas, consommation d'énergie	

Tableau 1 : Facteurs promoteurs et inhibiteurs du cancer colorectal

Source : World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2007 [39].

2.4.5. Autres facteurs de risque

Après 15 à 20 ans d'évolution, les maladies inflammatoires chroniques du côlon, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn constituent également un facteur de risque, surtout pour les formes étendues. [40]

2.5. Rôle de la flore digestive dans l'initiation ou la promotion du cancer du côlon

2.5.1. Flore commensale et inflammation

Des souris knockout pour le gène Il-10, ou double knockout pour les Tgf β -1 et Rag2, TCR β et p53, ou Gpx1 et Gpx2, sont utilisées pour l'étude des maladies inflammatoires du côlon. Dans des conditions stériles, l'inflammation intestinale est bien inférieure à la normale, et les tumeurs colorectales n'apparaissent pas. Les mêmes souris associées à une flore normale développent des tumeurs [41].

Les souris Min sont également utilisées dans l'étude des cancers colorectaux. Elles possèdent une mutation du gène APC (comme les personnes atteintes de polyposes adénomateuses familiales). Chez elles, l'inflammation intestinale est réduite par rapport aux souris citées dans le paragraphe précédent. Toutefois, les souris Min axéniques développent moitié moins d'adénomes que les souris Min à flore normale, or la plupart des cancers colorectaux proviennent de la cancérisation d'adénomes. [41]

L'inflammation provoquée par la flore est variable suivant les espèces bactériennes. Par exemple *Enterococcus faecalis* entraîne une inflammation colique et la formation de tumeur chez des souris Il-10 knockout. D'un autre côté *Lactobacillus spp.* apparaît comme un agent protecteur vis-à-vis de l'inflammation et des tumeurs, chez ces mêmes souris. [41].

2.5.2. Activités biologiques du butyrate

Comme nous l'avons vu précédemment le métabolisme des glucides amène entre autres, à la production d'acides gras à courtes chaînes (acétate, propionate et butyrate principalement). Dans l'étude des cancers colorectaux, les effets biologiques du butyrate sont notables. En effet, il a été montré, *in vivo*, que le nombre et la taille des tumeurs coliques étaient inversement corrélés avec la concentration en butyrate dans la lumière du côlon [42]. Ainsi de nombreuses études se sont intéressées au butyrate. Toutefois les conclusions tirées sont pour la plupart basées sur des modèles *in vitro*. Plusieurs études ont montré, qu'*in vitro*, le butyrate pouvait inhiber la croissance cellulaire en bloquant les cellules en phase G1 [43]. Il a également été montré que le butyrate favorisait la différenciation cellulaire en agissant sur l'expression de gène. On note par exemple une diminution de la transcription du gène *c-myc*, gène généralement corrélé avec la prolifération cellulaire et inversement corrélé avec la différenciation [44] et surexprimé dans 50 à 100 % des cancers colorectaux (contre 25% pour un côlon sain) [45]. Plus récemment des études ont montré une action du butyrate sur l'apoptose. GREEN *et al* (2001), ont montré, *in vivo*, que le taux d'apoptose des cellules tumorales du côlon, augmentait avec la concentration en butyrate, et ceux par action du butyrate sur l'expression et l'activité de protéines impliquées dans l'apoptose. [46]

2.5.3. Production de sulfure d'hydrogène H₂S

L' H₂ produit par fermentation des oses et des polysides peut être utilisé par la flore colique pour la réduction du sulfate en H₂S. Le caractère génotoxique de ce composé, aux concentrations présentes dans l'intestin, a été prouvé *in vitro* [24]. BABIDGE *et al* [47], ont montré que le sulfure d'hydrogène diminuait l'effet barrière de la muqueuse colique, en limitant l'oxydation du butyrate. CHRISTL *et al* [48], ont montré que le sulfure d'hydrogène entraînait une prolifération cellulaire dans la partie supérieure des cryptes de Lieberkühn. Cependant cet effet est contré en présence de butyrate. Enfin DEPLANCKE *et al* [49] ont montré que le sulfure d'hydrogène baissait le potentiel d'oxydo-réduction intracellulaire, ce qui a pour conséquence d'arrêter la chaîne respiratoire mitochondriale et d'entraîner une réaction en chaîne amenant à la prolifération cellulaire ou à l'apoptose pour des doses d'H₂S élevées.

Il est à noter qu'il existe une compétition entre les bactéries méthanogènes et sulfato-réductrices. Environ 50% des Européens et des Américains, et 90% des Noirs Africains d'origine rurale excrètent principalement du méthane, et hébergent vraisemblablement peu de bactéries sulfo-réductrices [41].

2.5.4. Biotransformation des acides biliaires

IMRAY *et al*, ont montré que la concentration fécale en acides biliaires secondaires est plus élevée chez des sujets atteints de cancers colorectaux que sur des sujets sains [50]. Il a également été montré que les acides biliaires secondaires peuvent provoquer l'apoptose des colonocytes, et que de fortes concentrations en DCA (acide déoxycholique) ou LCA (acide lithocholique) pourraient exercer une pression de sélection favorable à l'émergence de cellules épithéliales mutantes résistantes à l'apoptose [51]. PAY *et al* [52], ont eux montré que les acides biliaires secondaires (essentiellement l'acide déoxycholique), était impliqué dans la croissance, l'invasion et la production de métastase. Cela passe par l'induction de l'activité tyrosine phosphorylase, entraînant une surexpression de β -caténine, molécule du cytosquelette. L'acide déoxycholique entraîne également l'inhibition de l'activité de la protéine p53 [53].

Remarque : Plusieurs études montrent un effet promoteur des acides biliaires primaires dans le cancer du côlon. REDDY *et al*, ont montré un effet promoteur du sodium cholate et du sodium chenodeoxycholate, après induction aux *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine chez des rats dépourvus de flore intestinale et chez des rats normaux [54].

2.5.5. Production d'espèces réactives de l'oxygène

Chez les espèces aérobies, l'oxygène est utilisé pour la production d'énergie par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons telle que celles existant dans les mitochondries. Des métabolites de l'oxygène apparaissent alors. Dans l'organisme, on distingue essentiellement le superoxide, le peroxyde d'hydrogène, les radicaux hydroxyles et le peroxy-nitrite. Ces composés sont dits « espèces réactives de l'oxygène ». Ils sont à l'origine d'un stress oxydatif capable de générer des lésions oxydatives de la molécule d'ADN. Pour l'instant, aucune étude n'a pu prouver l'existence d'un lien entre le cancer du côlon et les espèces réactives de l'oxygène [41].

2.6. Diagnostic du cancer colorectal [35, 40]

La découverte du cancer colorectal se fait lors d'un dépistage ou devant des symptômes constituant des signaux d'alarmes.

Ces symptômes sont : rectorragies, méléna, douleurs abdominales, trouble du transit, altération de l'état général, anémie ferriprive... . A un stade plus évolué, des complications peuvent être présentes (abcès, occlusion, perforation ...), des métastases hépatiques ou encore une carcinose péritonéale. Les cancers du rectum se caractérisent par des rectorragies précoces et l'apparition d'un syndrome fécal associant émission glairo-sanglantes, ténésme et faux besoins.

Le diagnostic de certitude se fait par coloscopie. Elle permet de localiser la tumeur et de la biopsier. La coloscopie totale doit également être réalisée pour le dépistage de personne à risque élevé : cas d'antécédent familial (dépistage à un âge inférieur de 5 ans de celui du parent porteur du cancer), en cas de maladies inflammatoires chroniques évoluant depuis plus de 15 ans, en cas de PAF, de HNPCC, ou pour la surveillance des patients porteurs de polypes adénomateux (contrôle 3 ans après un polypectomie ou 5 ans après une coloscopie normale).

Pour les personnes à risque moyen, le dépistage se fait à partir de l'âge de 50 ans et plusieurs techniques de dépistage existent. Etant donné qu'aucune d'entre elles n'a fait la preuve de sa supériorité, le dépistage peut se faire par :

- recherche annuelle de sang occulte sur 6 prélèvements non réhydratés de selles (Hemoccult II ®) complétée d'une coloscopie en cas de résultat positif.
- rectosigmoïdoscopie, avec un fibroscope, tous les 5 ans.
- coloscopie tous les 10 ans.
- recherche annuelle de sang occulte + une rectosimoïdoscopie tous les 5 ans.
- lavement colique en double contraste tous les 5 ans.

2.7. Classification des tumeurs colorectales et pronostic [34, 35]

On distingue la classification TNM (T = tumeur, N = nœud lymphatique, M = métastase) et celle de Dukes. Elles ont un intérêt pronostic et diagnostic.

La classification de Dukes distingue quatre stades. Le stade A comprend toutes les tumeurs qui restent limitées à la paroi intestinale sans la dépasser. Le stade B qualifie les cancers qui ont dépassé la paroi intestinale au delà de la muqueuse, en envahissant par contiguïté le tissu

adjacent mais sans métastase ganglionnaire. Le stade C est défini par la présence de métastases ganglionnaires et le stade D par la présence de métastases viscérales. La classification TNM est la plus utilisée aujourd'hui.

	Cancer du côlon	Cancer du rectum
T	Tumeur	
Tx	La tumeur ne peut être évaluée	
Tis	Tumeur intra-épithéliale ou du chorion (carcinome in situ)	
T1	Envahissement de la sous-muqueuse	
T2	Envahissement de la musculature	
T3	Envahissement sous-séreux	Envahissement de la graisse péri-rectale
T4	Envahissement séreux ou d'un organe de voisinage	Envahissement d'un organe de voisinage
N	Adénopathies	
NX	Les ganglions ne peuvent être évalués	
N0	Pas de métastases ganglionnaires	
N1	Un à trois ganglions métastatiques régionaux	
N2	Quatre ganglions métastatiques régionaux	
M	Métastases	
M0	Pas de métastase ganglionnaire	
M1	Métastases à distance (incluant le ganglion sus-claviculaire gauche)	

Tableau 2 : Classification TNM pour le cancer du côlon et du rectum
Source : BUREAU, 2008 [35].

L'examen d'au moins 8 ganglions régionaux est nécessaire pour l'évaluation correcte du stade ganglionnaire. L'extension à distance est recherchée par imagerie.

La survie à 5 ans tous stades confondus est de 60% en moyenne (T1T2 N0 M0 : 90% ; T3T4 N0M0 : 70% ; N1N2 M0 : 40% à 5 ans).

2.8. Traitements [35, 37]

La chirurgie est le traitement de référence des cancers colorectaux. Dans le cas du cancer du rectum la fonctionnalité du sphincter anal doit être conservée autant que possible.

Cancer du côlon

La polypectomie endoscopique est le traitement adéquat des adénomes contenant un foyer de carcinome intra-muqueux. Elle peut également suffire dans le cas d'adénocarcinome si les critères suivants sont remplis : exérèse complète avec des marges supérieures à 1 mm, absence d'emboules lymphatiques, cancer bien ou moyennement différencié.

Dans les autres cas une chirurgie plus invasive doit être pratiquée. La laparotomie constitue la voie d'abord. L'exérèse de la tumeur s'effectue avec des marges de 5 cm de côlon sain, au minimum. Les vaisseaux associés, le mésocolon et les nœuds lymphatiques de drainage doivent également être enlevés. Par la suite l'examen histologique de la tumeur et des nœuds lymphatiques (au moins 12) permettra de préciser le stade. La chimiothérapie adjuvante est proposée en présence d'envahissement ganglionnaire ou de métastases hépatiques. La

résection chirurgicale des métastases hépatiques doit être réalisée si possible. Enfin des soins palliatifs peuvent être mis en place en cas de stade avancé.

Cancer du rectum

En préopératoire, une radiothérapie peut être proposée pour les tumeurs T3 et T4, dont le pôle inférieur est à moins de 10 cm de la marge anale. Cela diminue la fréquence des récurrences locales. Elle peut également être associée à la chimiothérapie.

Pour la chirurgie, on distingue plusieurs possibilités en fonction du siège de la tumeur. Pour le haut rectum (>10cm de la marge anale), une résection antérieure de rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm du pôle inférieur de la tumeur, ainsi qu'une anastomose colorectale, sont réalisées. Pour le moyen rectum (5 à 10 cm de la marge anale), la conservation sphinctérienne doit être privilégiée en respectant les règles suivantes : marges d'exérèse de 2 cm et exérèse du mésorectum. Dans le cas du bas rectum (<4 cm de la marge anale), une amputation abdomino-périnéale avec colostomie iliaque définitive est réalisée. La chimiothérapie adjuvante est proposée en présence d'invasissement ganglionnaire ou de métastases hépatiques.

2.9. Etudes de chimioprévention du cancer du côlon

Les études de chimioprévention cherchent à définir le rôle protecteur ou promoteur d'une substance pour une pathologie donnée. Ces études sont d'autant plus importantes pour le cancer colorectal, que de nombreux facteurs jouent dans sa survenue. L'identification de facteurs à risque ou protecteurs au cours de ces études, peut permettre ainsi de faire reculer l'impact de ce cancer dans les populations.

2.9.1. Etudes épidémiologiques [55]

Elles constituent un outil, pour estimer l'impact de différents facteurs sur la survenue du cancer colorectal. On distingue deux types d'études : les enquêtes de cohortes et celles cas/témoins.

Dans les enquêtes de cohortes, une population d'individus, initialement saine pour la maladie étudiée, est suivie au cours du temps. Le mode de vie de chaque individu est noté. Avec le temps, certains individus vont présenter la maladie étudiée. Le principe de l'enquête de cohorte est alors de comparer l'incidence de la maladie dans 2 groupes de sujets. Les groupes sont formés en fonction de facteur présumé (protecteur ou à risque). Ainsi deux cohortes sont formées : l'une composée de sujets exposés à un facteur, supposé être à risque ou protecteur (cohorte exposée), l'autre non exposés (cohorte non exposée). L'incidence de la maladie dans les deux groupes est alors comparée.

Le principe de l'enquête cas/témoin est de comparer la fréquence d'exposition au facteur étudié dans un groupe de sujets malades et un groupe de sujets indemnes. Le recueil de l'information sur l'exposition est toujours rétrospectif.

Ces observations épidémiologiques ne démontrent pas un lien de causalité entre un facteur environnemental donné et le cancer, mais elles permettent d'émettre des hypothèses qui seront vérifiées expérimentalement.

2.9.2. Etudes in vitro [56]

Elles consistent à étudier l'effet de différentes substances dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer colorectal, sur des cellules en cultures. Plusieurs types de cellules

existent, cherchant à mimer au mieux les caractéristiques cellulaires des différents stades du cancer. L'utilisation de culture primaire (culture de cellules provenant directement d'un tissu) est possible, mais très problématique (durée de vie courte, identification du stade pour chaque prélèvement, hétérogénéité des stades prélevés, hétérogénéité génétique...). De ce fait l'utilisation de lignée cellulaire est préférée. Les cellules de ces lignées représentent une population homogène de cellules, stables, et ayant en théorie une capacité illimitée de division. Il s'agit en général de cellules, humaines ou animales, transformées artificiellement par un oncogène ou encore mutées pour des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. Ces cellules essaient de représenter au mieux les entérocytes normaux ou tumoraux (avec tous les stades de la cancérogenèse). Cependant l'ensemble des différentes mutations et le continuum de la cancérisation colorectale ne peuvent pas être fournis. De plus les différentes interactions que possèdent, in vivo, la cellule avec les différents types cellulaires avoisinants et la matrice extracellulaire, ne peuvent pas être retranscrits, sauf dans le cas de culture d'organe. Cependant l'utilisation d'organe humain n'est pas vraiment éthique et il y est préféré l'utilisation d'organes animaux ou de 3D culture. L'utilisation de ces modèles est surtout importante dans les études de progression où l'influence de l'environnement cellulaire est primordiale.

Il est à noter également qu'en fonction des stades un composé peut avoir des effets différents. Il faut donc bien réfléchir au stade des cellules cultivées en fonction des composés testés.

2.9.3. Etudes chez l'animal

Il existe trois types de modèles animaux d'étude du cancer. Dans le premier, le tissu tumoral est greffé sur des souris *Nude*. Dans le second, on étudie des tumeurs spontanées chez des souris transgéniques. Et enfin dans le troisième, les tumeurs sont induites de manières chimiques. [57]

Tumeur humaine greffée (souris *Nude*)

Cette race de souris est atteinte d'une mutation génétique qui entraîne une inhibition du système immunitaire. Le but de l'utilisation de ce modèle est de tester in vivo l'effet des anticancéreux cytotoxiques. [57]

Tumeur spontanée (chez souris mutées ou transgéniques)

Dans le cancer colorectal, les mutations du gène APC sont couramment retrouvées, notamment dans le cas de polyposes adénomateuses familiales (PAF), où il est muté dans 90% des cas [34]. Les souris transgéniques utilisées possèdent toutes cette même caractéristique. La première décrite (1990), est la souris Min (Multiple intestinal neoplasia) qui possède une mutation de la séquence du gène APC entraînant l'apparition d'un codon stop à la place d'un codon leucine (mutation du codon 850). Seules les souris Min hétérozygotes sont viables. Chez ces souris, la cancérisation a lieu de manière spontanée et des polypes sont visibles dès l'âge de 1 à 3 mois [58]. Ces polypes se développent dans la grande majorité au niveau de l'intestin grêle et seuls quelques uns se développent au niveau du côlon, à la différence de l'homme où les tumeurs colorectales se cantonnent à ce dernier. Ce processus de cancérisation peut amener à la formation d'adénomes, de carcinomes ou d'adénocarcinomes. Ces souris ont largement été utilisées pour l'étude de la carcinogenèse colorectale. D'autres souris ont par la suite été développées, portant elles aussi des mutations du gène APC. Ces nouvelles souris développent plus ou moins de polypes. Par exemple à 50 jours, on retrouve en moyenne 40 polypes dans l'intestin d'une souris Min, 250 dans celui d'une souris APC Δ 716 knockout, et seulement 3 dans celui d'une souris APC Δ 1638 knockout. D'autres types de souris mutées pour le gène APC, présentent un pourcentage de polypes dans le côlon plus élevé. Cependant ces derniers restent majoritairement situés dans l'intestin grêle. Enfin des modèles de rats ont également été réalisés avec l'apparition cette fois, de polypes dans le

côlon. C'est par exemple le cas des rats F344 Pirc possédant une mutation du codon 1137 du gène APC. [57, 57b].

Tumeurs induites chimiquement

Modèle utilisant l'AOM ou le DMH : Ici les molécules utilisées pour induire les tumeurs sont soit le 1,2-diméthylhydrazine (DMH) soit l'azoxyméthane (AOM). Le DMH est de toute façon activé in vivo en AOM, qui sera lui-même converti en méthylazométhanol (MAM).

L'avantage de l'utilisation de ces molécules est qu'on retrouve une similarité avec la cancérogenèse humaine. Les tumeurs sont induites dans le côlon et la séquence : foyer de cryptes aberrantes, puis adénome, et finalement adénocarcinome, est respectée. Les ACF sont visibles 15 jours après l'induction.

Dans ce modèle, les mutations des gènes k-ras (30-60%) et β -caténine sont fréquentes, tout comme l'instabilité des microsatellites. Par contre, les mutations du gène APC sont rares (8%) et celles de gène p 53 inexistantes.

L'utilisation de ces molécules est moins fréquente chez les souris. [57, 59]

Modèles utilisant les nitrosamines (MNU, MNNG...) : Les molécules utilisées ici sont le N-Méthyl-N-Nitrosourée (MNU) et le N-Méthyl-N-nitro-N-Nitosoguanidine (MNNG). Ces agents sont à l'origine de dommages de la molécule d'ADN. Ils vont transformer la guanine en O⁶-méthyl-guanine, qui peut alors s'apparier par erreur avec une thymine, induisant une mutation de transition G-C vers A-T. L'enzyme O⁶-Méthyl-Guanine DNA Méthyl Transférase (MGMT), transfère normalement le groupement méthyl, vers un de ces acides aminés, une cystéine. Toutefois dans ces modèles, on observe une hyperméthylation du promoteur du gène MGMT induisant une perte de son activité enzymatique. Il y a donc une déficience du système de réparation de l'ADN favorisant la cancérogenèse. [60, 61]

Modèles utilisant les amines aromatiques (PhIP, IQ, MeIQ) : Ces molécules sont produites lors de la pyrolyse de la créatine, d'acides aminés et de protéines. Elles sont ainsi retrouvées lors de la cuisson de muscle (viande, poisson) et ingérées par l'homme. Parmi ces amines aromatiques, cinq au moins provoquent des carcinomes dans le côlon de rats mâles F344 (PhIP, IQ, MeIQ, Glu-P-1 et Glu-P-2). Par contre, les femelles F344 ne développent pas de tumeur du côlon, mais des tumeurs mammaires. Ces molécules causent des dommages à l'ADN, mais pour ce faire elles doivent préalablement être activées. Cette activation se fait en deux phases : la première se fait dans le foie par l'intermédiaire des cytochromes P-450 qui vont réaliser une N-hydroxylation des groupes amino-exocycliques des amines aromatiques formant ainsi des N-hydroxylamines ; la deuxième est une estérification de ces N-hydroxylamines. Cette dernière étape rend les composés réactifs. Ils vont se lier de façon covalente aux molécules d'ADN. Ces fixations se font en C8 de la guanine ainsi qu'en N2 dans des proportions moindres pour les composés IQ et MeIQ. La liaison de ces composés entraîne des erreurs de réplication de type délétion de paires G-C ou substitution de paire G-C → T-A. [62]

Critères de choix des différents modèles d'animaux dans le cancer colorectal

Devant la diversité des modèles proposés, il est important de choisir au mieux le modèle correspondant à l'étude. Le tableau suivant donne les principales indications d'utilisation des différents modèles animaux dans la recherche sur le cancer colorectal.

<i>Modèles animaux</i>	<i>Applications expérimentales</i>
<i>Tumeurs induites chimiquement</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Influence de l'alimentation dans la cancérogenèse
<i>Tumeurs spontanées (souris transgéniques)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyser le rôle de gènes impliqués dans la cancérogenèse ▪ Influence d'agents cancérigènes ou protecteurs ▪ Influence de thérapies précoces sur le cancer ▪ Analyser l'action de thérapies interférant spécifiquement avec la croissance tumorale ▪ Etablir l'influence de gènes spécifiques, dans l'initiation et la progression du cancer
<i>Tumeurs greffées</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recherche d'agents cytotoxiques ▪ Vérifier / ajuster les effets de thérapies expérimentales in vivo ▪ Etude des métastases ▪ Analyser les effets de thérapies sur les métastases ▪ Evaluer l'action d'immunothérapies

Tableau 3 : Indications expérimentales des différents modèles animaux

Source : HEIJSTEK, 2005 [63]

Critères de jugement utilisés dans les modèles animaux

Un critère largement utilisé et qui semble judicieux est l'apparition de tumeurs et leurs analyses histologiques. Toutefois ce critère pose différents problèmes. Tout d'abord, l'apparition d'une tumeur est longue (5-8 mois chez le rat par exemple), de plus l'analyse histologique de chaque tumeur est relativement longue et onéreuse. Enfin les informations apportées sont réduites (nombre de tumeurs limité) [64]. Les lésions tumorales macroscopiques peuvent également être appelées « multiple plaque lesions » (MPLs). Cependant ce terme est généralement réservé aux lésions tumorales macroscopiques précoces. Elles se caractérisent par des plaques pouvant être surélevées ou par des nodules au niveau de la muqueuse colique.

Un deuxième critère de jugement est apparu : il s'agit des foyers de cryptes aberrantes (ACF). Elles ont été décrites pour la première fois en 1987 par RANJANA Bird. Elles sont considérées comme des lésions précurseuses du cancer du côlon. En effet, il a été démontré que [65] :

- les ACF peuvent être induits spécifiquement par des cancérigènes coliques.
- les ACF sont promus ou inhibés par les mêmes composés qui induisent ou réduisent la promotion du cancer colique.
- il y a une corrélation entre la présence, la taille et le nombre d'ACF et la présence de facteur de risque, la taille et le nombre d'adénomes chez l'homme.
- la morphologie et le génotype des ACF retrouvées dans le côlon humain sont similaires à ceux retrouvés chez les animaux. De plus de nombreuses altérations sont similaires dans les ACF et dans les tumeurs.
- des phénomènes de dysplasie et des carcinomes ont été observés dans des ACF, chez les rongeurs et les humains.

Le choix du critère ACF possède beaucoup d'avantages. Tout d'abord, il permet de gagner du temps car l'apparition de ces lésions est beaucoup plus rapide (15 jours environ), il permet d'obtenir plus d'information avec un même nombre d'individu (chez l'homme, par exemple sur 200 ACF, seul 0.05 donneront un adénocarcinome), et enfin sa détection est facile. En

effet, elles sont visibles au microscope après coloration au bleu de méthylène. Les cryptes aberrantes apparaissent surélevées, sont deux à trois fois plus grandes que les cryptes normales et possèdent une lumière en forme de fente. Les cellules épithéliales sont plus grandes et plus colorées que celles des cryptes normales.



Photographie 1 : Foyer de cryptes aberrantes

Source : Corpet [65]

Plus récemment d'autres critères de jugement sont apparus : il s'agit des MDF (Mucin Depleted Foci) et des BCAC (Beta-Catenin-Accumulated Crypts). [65b]

Plusieurs études ont montré, que les MDF représentent des lésions précancéreuses dans la cancérogenèse colorectale. FEMIA *et al.* [65c] ont par exemple montré que l'utilisation d'azoxyméthane chez des rats F344, entraînait l'apparition d'ACF et de MDF. De plus l'accumulation intranucléaire de β -caténine est retrouvée dans la plupart des cellules des MDF, comme pour les tumeurs colorectales [65d]. Enfin FEMIA *et al.* [65e], ont mis en évidence, chez des rats ayant reçus du 1,2-diméthylhydrazine, un nombre équivalent de mutation du gène APC dans les MDF et les tumeurs coliques, et faisant intervenir des changements de nucléotides similaires.

Par ailleurs, l'utilisation des MDF présente certains avantages par rapport à celle des ACF. En effet certaines caractéristiques des tumeurs colorectales sont retrouvées chez les MDF et absentes pour les ACF. CADERNI *et al.* [65f] ont par exemple montré que l'administration de symbiotique à des rats, ayant reçus de l'azoxyméthane, réduisait le nombre de tumeurs colorectales, le nombre d'MDF, mais augmentait le nombre d'ACF. De même l'acide cholique entraîne une augmentation du nombre de tumeurs et de MDF alors que le nombre d'ACF reste stable. Les MDF semblent ainsi mieux adaptées que les ACF pour les études de chimoprévention.

Les BCAC sont détectés après immunohistomarquage de la β -caténine. Elles ont été décrites pour la première fois en 2000 [65g]. De nombreux éléments montrent que les BCAC constituent des lésions précancéreuses distinctes des ACF. Toutefois, elles ne sont identifiables qu'après immunomarquage sur coupe histologique, ce qui diminue fortement leur utilisation.

2.9.4. Etudes d'interventions chez l'homme [55]

De manière générale, le but de ces études est de comparer l'incidence d'une maladie dans 2 groupes de sujets, initialement indemnes de la maladie, l'un composé de sujets exposés à un facteur, supposé être à risque ou protecteur, l'autre non exposé. Hormis l'exposition, les 2 groupes doivent présenter des caractéristiques comparables. Ces études sont prospectives, c'est-à-dire que le début de l'enquête commence au moment de l'exposition, une partie des sujets ne sont pas exposés tandis que les autres le sont. Tous les sujets sont suivis pendant la même durée et on compare à la fin de l'étude le nombre de cas atteint par la pathologie étudiée dans les deux groupes. Toutefois on comprend que ces études sont difficilement réalisables chez l'homme, on ne peut pas exposer un groupe de personne à un facteur de risque potentiel. Elles peuvent par contre être mise en place, pour des substances protectrices, lors d'étude en phase III d'essai clinique.

Chapitre II

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : définition, mode d'action, intérêts thérapeutiques pour le cancer colorectal

1. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

1.1. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens

1.1.1. Mode d'action

Les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases. En effet, l'inhibition de ces enzymes, empêche la transformation de l'acide arachidonique en endopéroxyde, point de départ des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. [66, 67] On distingue deux types de cyclo-oxygénases (cox-1 et cox-2). Cox-2 synthétise des prostaglandines impliquées dans la douleur et l'inflammation, alors que cox-1 synthétise des prostaglandines constitutives, et protectrices (reins, muqueuse digestive et notamment gastrique). [66]

On distingue ainsi quatre catégories d'AINS : inhibiteurs cox-1 préférentiels (kétoprofène, védaprofène, flunixin...); inhibiteurs non spécifiques (aspirine, phénylbutazone...); inhibiteurs cox-2 préférentiels (meloxicam, carprofène...); inhibiteurs cox-2 sélectifs (firocoxib, rofécoxib...). [66]

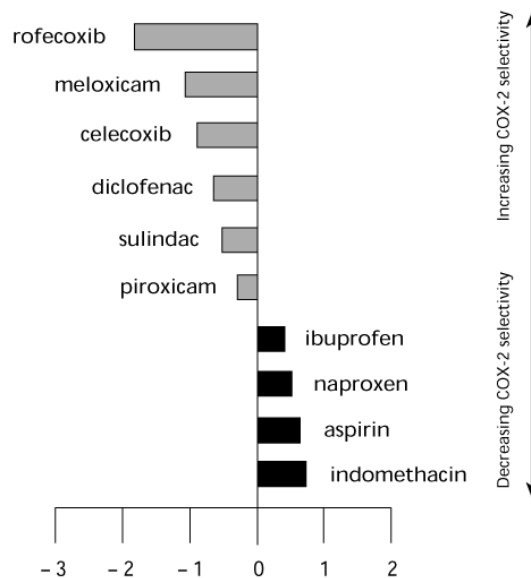


Figure 5 : Inhibition sélective de la cyclo-oxygénase 2 par certains AINS. Résultats correspondants au log (IC80 Cox 1 / Ic 80 Cox 2)
Source : BROOKS. 2000. [67]

1.1.2. Propriétés [66, 68, 69]

Action antalgique : Cette propriété se manifeste avec prédilection pour les douleurs de l'appareil locomoteur, les douleurs dentaires, les douleurs postopératoires, les céphalées, les dysménorrhées, la colique hépatique ou néphrétique, en d'autres termes pour les douleurs par excès de nociception où les prostaglandines jouent un rôle étiopathogénique.

Cette action existe parfois à des posologies nettement inférieures à celles requises pour l'action anti-inflammatoire. Cela a permis l'émergence de spécialité (ibuprofène 200 mg,

kétoprofène 25 mg), limitant les effets indésirables doses dépendants, digestifs ou rénaux, tout en conservant une action analgésique.

Action anti-inflammatoire : les AINS s'opposent principalement à la composante vasculaire de la réaction inflammatoire responsable des signes : œdème, rougeur, douleur, chaleur.

Action antipyrétique : les AINS diminuent la fièvre d'origine inflammatoire, infectieuse ou tumorale. En revanche, ils ne sont pas hypothermisants puisqu'ils ne modifient pas la température lorsque celle-ci est normale.

Action antiagrégante : la majorité des AINS interfèrent avec les fonctions plaquettaires. L'aspirine est la spécialité, qui allonge le plus nettement le temps de saignement puisqu'elle inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire. L'effet antiagrégant de l'aspirine ne réclame que de faibles doses (≤ 300 mg/j) et persiste pendant une semaine environ après arrêt du traitement. Les inhibiteurs sélectifs de la cox-2 ne possèdent pas d'effet antiagrégant.

Divers : l'aspirine, aux posologies quotidiennes supérieures à 4 g, et la phénylbutazone sont hypo-uricémiantes par inhibition de la réabsorption tubulaire d'urate. Cependant à faible dose (≤ 2 g/j), l'aspirine est hyperuricémiante, car l'acide salicylique, diminue la sécrétion tubulaire d'acide urique par un phénomène de compétition.

1.1.3. Pharmacocinétique [69]

Absorption : les AINS sont le plus souvent utilisés par voie orale. Celle-ci assure une résorption rapide et quasi complète du principe actif.

Distribution : dans le plasma, les AINS existent sous deux formes en équilibre : une forme, liée de façon réversible à l'albumine, représentant plus de 95% de l'ensemble ; l'autre libre, est dites « pharmacologiquement active ». Les AINS sont ainsi susceptibles d'interférer avec d'autres médicaments, acides faibles, se fixant sur les mêmes sites protéiques (antivitamines K, sulfamides, hypoglycémiantes...).

Leurs caractéristiques physico-chimiques tendent à privilégier leur distribution dans les structures articulaires. Ces médicaments franchissent le placenta, la barrière hémato-encéphalique et passent dans le lait.

Élimination : Le métabolisme des AINS est généralement hépatique et l'élimination urinaire, après filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

1.1.4. Effets indésirables

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens possèdent différents effets indésirables. On distingue principalement des effets digestifs, telles que des nausées, des vomissements, de la dyspepsie, des troubles fonctionnels, des érosions et des ulcérations de la muqueuse gastrique... . On peut également observer des néphropathies, généralement réversibles, mais qui peuvent générer des nécroses corticales et des défaillances rénales irréversibles en cas d'hypoperfusion prolongée (les prostaglandines étant un agent de contrôle du débit rénal). De plus, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines entraîne une perturbation du gradient de concentration Na^+ Cl^- au niveau du tubule rénal, pouvant engendrer des œdèmes. Des effets indésirables cutanés (éruption, prurit, urticaire et érythème), hématologiques par inhibition de l'activité plaquettaire, cardiovasculaire (hypertension artérielle, œdème...) et allergiques sont également possibles. La prise d'AINS est déconseillée au 3^{ème} trimestre de grossesse car elle

expose le fœtus à des troubles parfois mortels (hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale, fermeture prématurée du canal artériel, risque d'hémorragie...). [66, 70]

Les inhibiteurs cox-2 sélectifs, appelés aussi coxibs, diminuent de manière significative la toxicité gastro-intestinale. Les effets rénaux sont également minorés. Par contre, les effets cardiovasculaires semblent majorés, au point, pour certaines spécialités de constituer un risque grave, voire mortel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès) [71]. De ce fait, plusieurs de ces molécules ont été retirées du marché. Le rofécoxib (VIOXX®) a vu son AMM abrogée le 16/02/2005 [72]. De même pour le valdicoxib le 27/03/2008 [72]. Fin mars 2011, l'autorisation de mise sur le marché d'ONSENAL® (célécoxib) a été retirée dans l'union européenne. Ce dernier, était autorisé dans l'Union Européenne pour « la réduction du nombre de polypes adénomateux intestinaux dans la polypose adénomateuse familiale ». La balance efficacité/risque était trop défavorable [73]. Les coxibs possédant encore leur AMM sont source de polémique dans le milieu médical, même s'ils semblent comporter moins de risque.

Afin de mieux évaluer les effets cardiovasculaires de ces coxibs (notamment du célécoxib que nous étudierons par la suite), nous allons présenter deux études. La première de Solomon, *et al* [73b], compile les résultats de 6 études visant à évaluer, chez l'homme, les effets cardiovasculaires du célécoxib, par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo. Les événements considérés sont les suivants : décès pour cause cardiaque, infarctus du myocarde, thrombo-embolie, insuffisance cardiaque. Trois doses sont étudiées : 400 mg/j en une prise, 400 mg/j en deux prises, et 800 mg/j en deux prises.

Evènements par groupe :

- 400 mg/j en une prise :	- 400 mg/j en 2 prises :	- 800 mg/j en 2 prises :
Placebo : 20/1038.	Placebo : 29/1809.	Placebo : 52/3664.
Célécoxib : 30/1347.	Célécoxib : 38/1450.	Célécoxib : 101/4286.
Risque relatif : 1.1 (0.6-2.0)	Risque relatif : 1.8 (1.1-3.1)	Risque relatif : 3.1 (1.5-6.1).

Les effets cardiovasculaires du célécoxib, sont retrouvés dans cette étude. Ils sont dose dépendant et à dose constante augmente lors d'une administration biquotidienne, comparé à une administration unique.

Ainsi le célécoxib entraîne une légère augmentation du risque d'atteinte cardiovasculaire notamment à haute dose, mais est-il plus délétère que les autres classes d'AINS pour qui les effets cardiovasculaires, existent aussi ? Pour cela nous allons nous intéresser à l'étude de Motsko, *et al*, [73c]. Dans cette dernière, les auteurs comparent la survenue d'effets cardiovasculaires chez l'homme. Le célécoxib et le rofécoxib sont comparés à l'ibuprofène sur une durée courte (< 180 jours) et longue (> 180 jours). A courte durée le célécoxib et le rofécoxib ne présentent pas d'augmentation significative du nombre d'affections cardiovasculaires, par rapport à l'ibuprofène (célécoxib : risque relatif : 0.75 (0.42 – 1.35) ; rofécoxib, risque relatif : 0.85 (0.39 – 1.86)). Par contre l'effet est majoré sur des périodes plus longues (célécoxib : risque relatif : 3.64 (1.36 – 9.70) ; rofécoxib, risque relatif : 6.64 (2.17 – 20.28)).

Ainsi, les coxibs présentent bien une légère majoration du risque cardiovasculaire, mais cet effet semble surtout présent à forte dose et pour de longue durée.

1.2. Les différentes classes d'AINS [68, 70]

1.2.1. Aspirine et dérivés salicylés

Structure chimique : Ces molécules sont toutes basées sur l'acide salicylique. Le principe actif de l'aspirine est l'acide acétylsalicylique qui donne rapidement de l'acide salicylique dans l'organisme. D'autres dérivés de l'acide salicylique ont été synthétisés (diflunisal = DOLOBIS®, éthénamide = DOLOTEC®...).

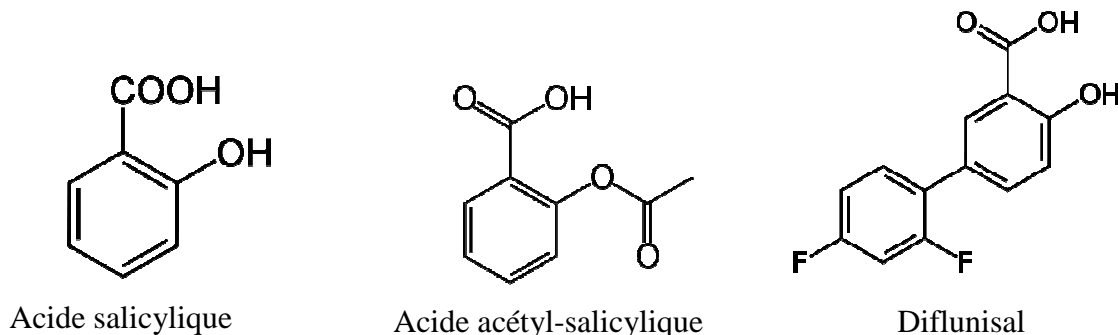


Figure 6 : Formules semi développées de l'acide salicylique, l'acide acétylsalicylique et du diflunisal
Source : MOULIN, 2002 [68]

Actions pharmacodynamiques :

- **Action anti-inflammatoire** : présente pour des doses supérieures à 3g /jour.
- **Action analgésique** : douleur de faible intensité, plutôt superficielles que profondes, soit diffuses, soit localisées.
- **Effet uricosurique** : effet présent pour des doses très élevées : supérieures à 4g/jour. Sinon à des doses de 1 à 2 g par jour, l'aspirine diminue l'excrétion d'acide urique. Elle peut même, à faible dose, inhiber, par compétition, les effets d'autres médicaments uricosuriques.
- **Effet antiagrégant plaquettaire** : l'aspirine inhibe irréversiblement la cyclo-oxygénase plaquettaire, bloquant ainsi la production de thromboxane A. L'effet antiagrégant est présent toute la vie de la plaquette.
- **Action antipyrétique**

Pharmacocinétique

La résorption a lieu en majorité dans l'intestin grêle, et en moindre quantité dans l'estomac. Le début de l'action survient 30 minutes après la prise orale, et le pic de concentration a lieu environ 2 heures après, pour l'aspirine ordinaire. La distribution se fait dans tout l'organisme et la forme fixée à l'albumine représente 99%. Une faible partie (10-30% selon le pH urinaire) va être éliminée dans les urines sous forme d'acide salicylique. Le reste est métabolisé par le foie avant d'être éliminé dans les urines.

Effets indésirables, incidents, accidents

- **Effets gastriques** :
 - douleurs, hyperacidité, gastrite érosive.
 - hémorragie digestive.
- **Accidents allergiques** :
 - crise d'asthme à l'aspirine = Syndrome de Fernand Widal : l'inhibition de la cyclo-oxygénase entraînerait une déviation du métabolisme de l'acide arachidonique, vers la voie de la lipo-oxygénase, d'où la production accrue de leucotriène C, agent bronchoconstricteur pouvant entraîner de l'asthme.
 - accidents anaphylactiques : œdème de Quincke, choc.

- **Syndrome de Reye** : chez l'enfant de 6 mois à 15 ans ; survenue d'un ictère grave, associée à une encéphalopathie convulsive, avec un tableau d'insuffisance hépatocellulaire aigue.
- **Accidents divers** : potentialisation des effets dépresseurs des antihistaminiques, des tranquillisants et des hypnotiques ; hypoglycémie et convulsions chez un enfant à jeun ou vomissant ; ototoxicité à forte doses (acouphènes, vertiges, hypo acousie) ; hémorragies par diminution de l'agrégabilité plaquettaire et hypoprothrombinémie : stérilité masculine en cas d'utilisation prolongée à fortes doses.

1.2.2. Pyrazolés : phénylbutazone

En raison d'accidents très graves, notamment sanguins (agranulocytoses, aplasies médullaires), observés lors de leurs emplois, il ne subsiste, en France, plus qu'un seul représentant : phénylbutazone = BUTAZOLIDINE®.

Structure chimique :

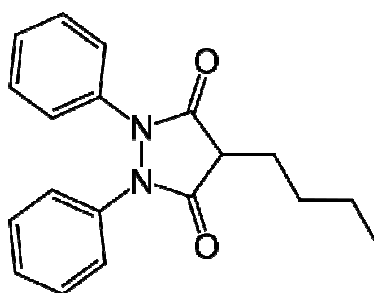


Figure 7 : Formule semi développée de la phénylbutazone.

Source : MOULIN, 2002 [68]

Actions pharmacodynamiques :

- **Action antipyrétique et analgésique**
- **Action anti-inflammatoire** puissante
- **Effet uricosurique** : à dose moyenne ou forte, la phénylbutazone inhibe la réabsorption tubulaire de l'acide urique.
- **Action de rétention de Na⁺ et d'eau**

Pharmacocinétique

La résorption est digestive, rapide et complète. Le métabolisme de cette molécule a lieu essentiellement au niveau du foie. A la différence de la plupart des autres AINS dont les métabolisations hépatiques produisent des substances inactives, la phénylbutazone engendre trois principaux métabolites actifs et toxiques. Une fois métabolisée, l'élimination est rénale.

Effets indésirables, incidents, accidents (10-45% des patients)

- **Accidents bénins** :
 - Troubles digestifs : douleurs épigastriques, nausées, vomissements.
 - Oedèmes, rétention hydrosodée : possibles conséquences graves chez des personnes ayant des problèmes cardiaques ou hypertendues.
 - Réactions cutanées diverses.
 - Tuméfaction des glandes salivaires.
- **Accidents graves** :
 - Accidents anaphylactiques : choc, œdème de Quincke, bronchospasme.
 - Accidents cutanés.

- Accidents gastriques : perforation, hémorragies digestives.
- Accidents sanguins : troubles de l'hémostase (inhibition de l'agrégation plaquettaire) ; neutropénie ; agranulocytose ; anémie aplastique ; lympho-adénopathie.
- Poussée hypertensive, décompensation cardiaque.

1.2.3. Dérivés acéto-indoliques et apparentés

Structure chimique : Il s'agit d'un dérivé acéto indolique. L'indométacine constitue le chef de file de ce groupe. Le sulindac auquel nous nous intéresserons par la suite fait également partie de ce groupe.

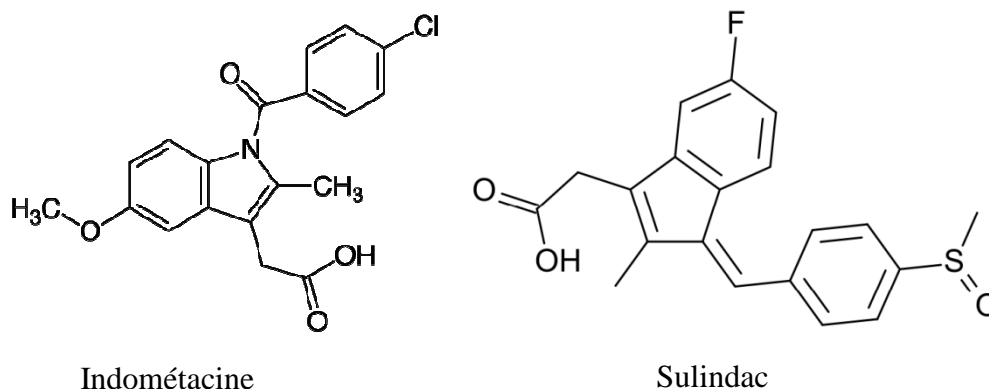


Figure 8 : Formules semi développées de l'indométacine et du sulindac

Source : MOULIN, 2002 [68]

Actions pharmacodynamiques :

- **Action anti-inflammatoire** : moins forte que celle des pyrazolés, mais les dérivés acéto-indoliques peuvent, à moindre risque, être prescrits pendant des périodes prolongées.
- **Action analgésique et antipyrétique** : équivalente à celle de l'aspirine.

Pharmacocinétique

La résorption digestive est correcte. L'élimination se fait pour 20% sous forme non modifiée dans les urines. Le reste est éliminé sous forme de métabolites inactifs après métabolisme hépatique. La demi-vie est d'environ 3 heures.

Effets indésirables, incidents, accidents (35 à 50% des patients traités)

- **Troubles neuropsychiques et neurosensoriels** :
 - troubles de la vigilance.
 - troubles du sommeil.
 - aggravation d'un état psychiatrique (hallucinations, délire), d'une épilepsie, d'un Parkinson.
- **Troubles oculaires** :
 - anomalies rétinienne : atteinte de la macula.
 - hémorragies du vitré, dépôts cornéens.
- **Accidents sanguins** : dus aux troubles de l'agrégation plaquettaire.
- **Accidents allergiques divers** (réactions cutanées...).
- **Accidents digestifs** (ulcérations gastro-intestinales, hémorragies digestives...).
- **Accidents rénaux et hépatiques rares**

1.2.4. Dérivés de l'acide propionique (et de l'acide butyrique)

Cette classe d'anti-inflammatoires est d'efficacité probablement moindre que les précédentes, mais sa tolérance est meilleure.

Structure chimique :

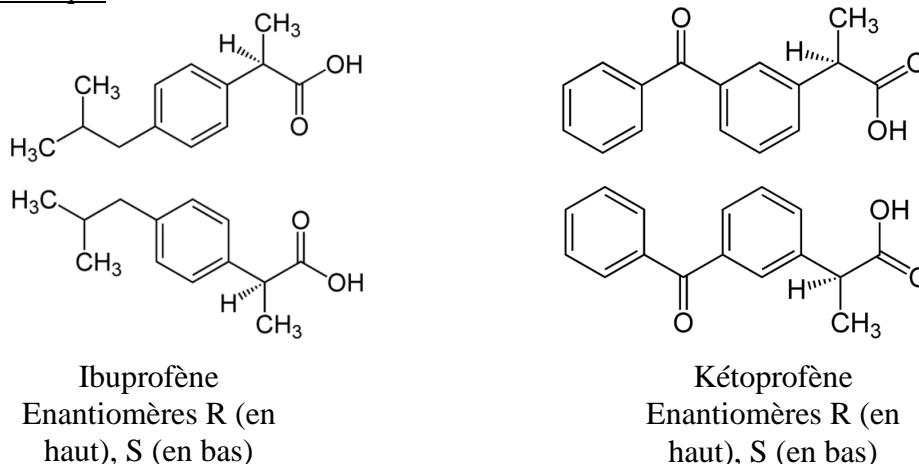


Figure 9 : Formules semi développées des énantiomères de l'ibuprofène et du kétoprofène

Source : MOULIN, 2002 [68]

Remarque : seuls les énantiomères S sont actifs pour ces deux molécules.

Effets indésirables, incidents, accidents

- **Accidents digestifs**
- **Accidents rénaux, hépatiques et cutanés exceptionnels**

1.2.5. Dérivés de l'acide anthranilique ou fénamates

Classe d'AINS peu différente des précédentes, mais amenant plus d'effets indésirables digestifs.

Structure chimique :

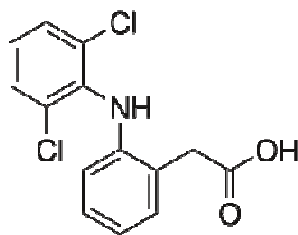


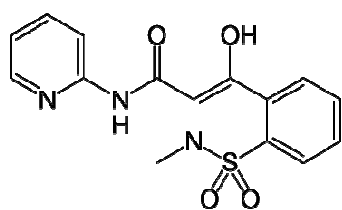
Figure 10 : Formule semi développée du diclofénac

Source : MOULIN, 2002 [68]

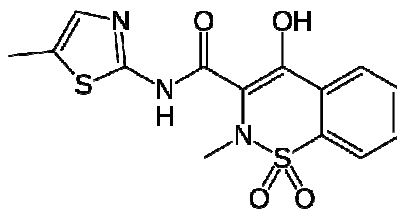
1.2.6. Oxicams

Des accidents sévères (notamment cutanés : syndrome de Lyell = nécrolyse épidermique toxique), ont entraîné le retrait de deux spécialités, dont l'isoxicam. Le piroxicam, le ténoxiam et le méloxiam sont quant à eux toujours disponibles.

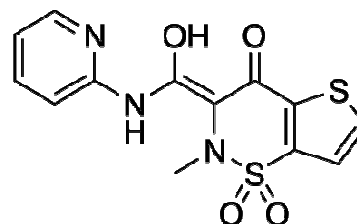
Structure chimique :



Piroxicam



Ténoxicam



Méloxicam

Figure 11 : Formules semi développées du piroxicam, du ténoxicam et du méloxicam

Source : MOULIN, 2002 [68]

Piroxicam, ténoxicam :

AINS aux propriétés voisines de celles des propioniques et de tolérance analogue.

Méloxicam :

Il possède les mêmes propriétés que les dérivés précédents. Toutefois, il présente une action inhibitrice préférentielle pour cox-2.

1.2.7. Nimésulide

Le nimésulide est un dérivé sulfonamidé, faiblement inhibiteur de la synthèse des prostaglandines et inhibiteur de la fonction leucocytaire.

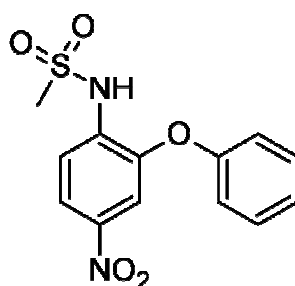


Figure 12 : Formule semi développée du nimésulide

Source : MOULIN, 2002 [68]

1.2.8. Coxib

Ce sont les AINS inhibant sélectivement la cyclo-oxygénase 2 aux doses indiquées pour l'obtention des effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Le risque de complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès) a fait que certains coxibs ont perdu leur autorisation de mise sur le marché. Les molécules encore présentes sont : le célécoxib (CELEBREX® ; SOLEXA®), l'étoricoxib (ARCOXIA® ; TUROX®) et le parécoxib (DYNASTAT®) [71].

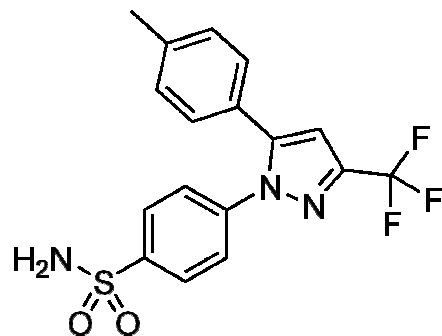


Figure 13 : Formule semi développée du célécoxib
Source : TOUTAIN [66]

2. Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens et cancer colorectal

2.1. Etudes épidémiologiques

De nombreuses études semblent montrer l'effet protecteur des AINS vis-à-vis de l'apparition du cancer colorectal. Par exemple GIOVANNUCCI *et al* [74], ont réalisé une enquête de cohorte sur 47 900 hommes. Parmi cet effectif, ils ont observé que le groupe consommant de l'aspirine (≥ 2 par semaine) avait un risque de développement d'un cancer colorectal plus faible, (RR = 0,68, 95% IC, 0,52 – 0,92). Ces observations, basées sur l'aspirine ou d'autres AINS, se retrouvent dans de nombreuses études [75, 76, 77]. Il a par exemple été montré que le sulindac (Arthrocline®) diminue le nombre et la taille des polypes dans la polypose adénomateuse familiale [78].

2.2. Expression de la cyclo-oxygénase 2 dans la cancérogenèse colorectale

L'induction de cox-2 se fait au cours des phases précoces de l'inflammation et de la progression tumorale. On assiste à une surexpression de cette dernière par les cellules tumorales colorectales [79].

De nombreux éléments lient l'induction de cox-2 à la cancérogenèse colorectale. Il a été montré que le promoteur de cox-2 est activé par les oncogènes impliqués dans les phases précoces du cancer colorectal, comme src et ras [80]. Il a également été montré que l'activation du récepteur de l'IGF (insulin-like growth factor), induit la prolifération et la progression des cancers colorectaux par un mécanisme dépendant de l'induction de cox-2 [81]. L'induction de cox-2 est également contrôlée par des agents oncogènes, comme par exemple certains composés aromatiques polycycliques [82].

Comme déjà traité infra (cf. 1^{er} partie - 2.3.2. Aspects moléculaires et génétiques), on distingue deux grandes voies de signalisation de la cancérogenèse colorectale. La voie APC/ β -caténine pour la PAF et environ 80% des cancers sporadiques et la voie MSI (micro satellite instability ou instabilité des microsatellites) pour les HNPCC et 20% des cancers sporadiques.

Cox-2 et polypose adénomateuse familiale

Les souris Min (multiple intestinal neoplasia), possèdent une mutation du gène APC et développent un phénotype similaire à celui de la PAF chez l'homme. OSHIMA *et al* [83] ont travaillé avec ces souris. Ils ont montré que l'épithélium intestinal sain n'exprimait pas cox-2, alors que son expression est présente dans tous les polypes coliques et les polypes de l'intestin grêle de plus de 2 mm. Ils ont également utilisé des souris Min APC Δ 716, dont l'expression

de cox-2 était plus ou moins invalidée. Chez les souris ne possédant qu'une seule copie du gène cox-2, ils ont observé une diminution de 66% du nombre de polypes. Pour celles ne possédant pas de copie du gène cox-2, la diminution est de 86% et la taille des polypes est significativement plus faible. Ils ont également montré que l'utilisation d'inhibiteurs des cyclo-oxygénases (inhibition cox-1 et 2 ou inhibition sélective de cox-2) permettait de diminuer le nombre de polypes et ceux de manière dose dépendante. Jacoby *et al* [84], ont évalué les effets du célécoxib (inhibiteur sélectif de cox-2) chez des souris Min. Ces souris ont soit été traitées précocement, avant l'apparition d'adénomes, ou tardivement, après l'apparition d'adénomes. Dans les deux cas, ils ont noté une diminution du nombre et de la taille des adénomes, comparé aux lots témoins non traités. Cette diminution étant dose dépendante.

Chez les personnes atteintes de PAF, l'utilisation de sulindac ou de coxib tel que le célécoxib, semble permettre une diminution de la taille et du nombre de polypes, notamment pour des doses fortes [78, 85].

Toutes ces études montrent que l'expression de cox-2 est un évènement précoce dans la cascade de la cancérogenèse colique liée à la PAF. Son inhibition présentant ainsi un intérêt préventif et curatif sur les adénomes colorectaux.

Cox 2 et cancers sporadiques

La voie β -caténine/APC est altérée dans environ 80% des cancers du côlon sporadiques. Pour l'étude de ces cancers, l'utilisation de souris possédant des tumeurs chimiquement induites, est un modèle adapté. Par exemple, les souris AOM développent des adénomes et des adénocarcinomes après administration d'azoxyméthane. Chez les souris non traitées à l'azoxyméthane, il n'y a pas d'expression de cox-2 au niveau de la muqueuse colique, par contre après exposition, son expression est détectable alors que la muqueuse est macroscopiquement normale [86]. Ceci indique que l'expression de cox-2 semble être un évènement précoce dans la cancérogenèse colorectale sporadique. FUKUTAHE *et al* [87], ont montré que l'emploi de nimésulide (inhibiteur sélectif cox-2), entraînait une diminution du nombre et de la taille des adénomes colorectaux chez les souris traitées à l'azoxyméthane, avec un effet dose dépendant. REDDY *et al* [88], sont arrivés à des conclusions identiques avec l'utilisation d'un autre coxib, le célécoxib. Ces derniers ont également montré que les anti cox-2, possèdent une efficacité préventive. En effet, leur administration à des rats préalablement traités par l'AOM permet d'obtenir une réduction du nombre de lésions précancéreuses précoces que sont les cryptes aberrantes. Enfin, ils inhibent la formation de néovaisseaux [89] et réduisent la formation de métastases [90].

Chez l'homme cox-2 n'est pas exprimée dans tous les cancers colorectaux, on la retrouve dans environ 80% des cas [91, 92]. HAO *et al* [92], ont montré que l'expression de cox-2 (quand elle existe) est précoce et que son intensité augmente en fonction des stades d'évolution (de la muqueuse normale, jusqu'au carcinome ou adénome). On peut également noter que l'expression de cox-2 a un effet promoteur sur l'angiogenèse, et ceci par l'intermédiaire de la sécrétion de VEGF [93]. Enfin MASUNAGA *et al* [94], ont montré que l'expression de cox-2 était un facteur négatif pour le pronostic.

Ainsi chez l'homme, cox-2 n'est pas exprimée dans tous les cancers colorectaux ; cette voie n'est donc pas obligatoire pour la cancérogenèse colique. Toutefois, lorsqu'elle est exprimée, elle est présente dès la phase précoce et son expression est parfaitement corrélée à l'invasion tumorale. Elle joue également un rôle important dans l'angiogenèse, favorisant la prolifération et la dissémination métastatique.

Des études ont ainsi montré, que l'utilisation d'AINS pouvait présenter un effet protecteur vis-à-vis d'une partie des cancers colorectaux sporadiques. Par exemple, RAHME *et al* [95], ont remarqué dans leur étude cas-témoin, que le groupe de patient prenant régulièrement du

rofécoxif (coxib), du célécoxib (coxib) ou de l'aspirine (AINS non spécifique), présentait moins d'adénomes que le groupe témoin.

Cox-2 et cancers avec instabilité des microsatellites (MSI)

Syndrome HNPCC : les cancers de ce type sont la conséquence de mutations germinales de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. L'expression de cox-2 est moins fréquente. SINICROPE *et al* [96], ne l'ont retrouvée que dans 67% des tumeurs HNPCC, contre 92% dans les cancers sporadiques ($p=0.035$) et, lorsqu'elle était présente, elle était moins intense que dans les cancers sporadiques.

Tumeurs MSI non HNPCC : environ 15 à 20 % des cancers colorectaux sporadiques sont la conséquence de mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN (essentiellement par méthylation du promoteur hMLH1). Ces mutations leur confèrent le phénotype MSI par opposition aux tumeurs MSS (micro satellite stable). L'expression de cox-2 dans ce groupe est significativement moins importante que dans les tumeurs MSS [97].

Le statut MSI est donc une variable importante à prendre en compte pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de cox-2 dans la mesure où il est corrélé à une relative sous expression de cox-2, et donc, à une moindre efficacité des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2.

2.3. Régulation de l'expression de la cyclo-oxygénase 2

L'expression de cox-2 est inductible par des cytokines telles que l'IL1, le TNF, l'IL6 ou des facteurs de croissance tels que le TGF β , l'EGF, le PDGF, le FGF, des oncogènes et des promoteurs de tumeurs. [98]

Le gène APC, impliqué dans la PAF et dans 80% des cancers sporadiques, est un gène suppresseur de tumeur responsable de la régulation de la β -caténine. La mutation ou la perte du gène APC entraîne une accumulation intra cytoplasmique mais surtout intranucléaire de β -caténine qui va se fixer au TCF4 (transcription factor 4). Ce complexe est un facteur de transcription qui active des gènes contrôlant la croissance cellulaire comme le PPAR δ [99].

Il a été montré chez des souris Min [83], que le taux d'expression de cox-2 augmentait avec la perte du gène APC et que sa transcription semblait être régulée positivement par le complexe β -caténine – TCF4.

TGF β joue un rôle dans la prolifération cellulaire et induit l'expression de cox-2. Dans les HNPCC et les tumeurs sporadiques MSI, l'instabilité des microsatellites peut toucher des zones codantes du TGF β -RII, inhibant ainsi le potentiel autocrine de TGF β sur cox-2, ce qui pourrait expliquer la relative sous-expression de cox-2 dans ces tumeurs. [99]

2.4. Mécanismes moléculaires des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2

Les mécanismes sont loin d'être tous élucidés. On sait néanmoins que le PPAR δ , gène contrôlant la croissance cellulaire, est une cible des inhibiteurs cox-2. En effet, après avoir été exposé à un ligand comme les éicosanoïdes, qui sont produits par cox-2, il se fixe à l'ADN et active des gènes impliqués dans la prolifération et l'apoptose comme l'oncogène c-myc et le gène de la cycline D1. Les AINS pourraient donc en inhibant la production de ces ligands prévenir l'activation de PPAR δ . De plus, les inhibiteurs de cox-2 induisent une surexpression de APC, limitant ainsi l'accumulation de β -caténine et donc du complexe β -caténine/TCF4, ce qui limite l'activation du gène PPAR δ . [83, 99]

Il a également été observé [94], une étroite corrélation entre le degré d'expression de cox-2 et la densité des micros vaisseaux, d'une part, et entre l'expression de cox-2 et celle de VEGF d'autre part. VEGF étant un facteur de croissance pro-angiogénique (vascular endothelial growth factor). Chez la souris Min, l'utilisation d'inhibiteurs des cyclo-oxygénases 2 entraîne une réduction de l'expression de VEGF et limite l'angiogenèse [100].

Cox-2 a un pouvoir pro-angiogénique par l'intermédiaire de la sécrétion de VEGF. En régulant la densité vasculaire tumorale, elle régule la croissance cellulaire au stade d'adénome puis au stade d'invasion tumorale et de diffusion métastatique. L'activité anti-angiogénique des inhibiteurs cox-2 permet ainsi une action à tous les stades de la cancérogenèse.

Enfin il a été montré que la surexpression de cox-2 entraînait des modifications du phénotype cellulaire : telle que l'augmentation de leurs propriétés d'adhésion à la matrice extracellulaire, de leurs propriétés d'invasion et de leurs résistances à l'apoptose [101]. Cette augmentation du pouvoir invasif et anti apoptique, induite par cox 2, est réversible par traitement avec un inhibiteur cox 2, tel que le sulindac [101].

2.5. Conclusion : intérêts portés aux inhibiteurs cox-2

Au cours des derniers paragraphes, nous avons vu que l'expression de cox-2 est fréquente et précoce au cours de la cancérogenèse colorectale. Ses actions sur la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la promotion de l'invasion tumorale et la stimulation de l'angiogenèse favorisent la croissance, l'induction et l'invasion tumorale.

Les inhibiteurs de cox-2 se présentent donc comme une arme thérapeutique prometteuse, capable d'agir à tous les stades de la cancérogenèse colorectale, ce qui leur confère un pouvoir préventif et curatif.

La suite de notre travail va consister à quantifier, chez les rongeurs, les effets du sulindac et du célécoxib sur la cancérogenèse colorectale. Pour ce faire nous aurons recours à la méta-analyse

2° partie : Méta-analyse

Méthodologie générale et techniques statistiques

Incorporation des études dans la méta-analyse

Réalisation de la méta-analyse

Synthèse des résultats

Chapitre I

Méthodologie générale et techniques statistiques

[102-107]

1. Méthodologie générale

1.1. Principe général de la méta-analyse

Les sciences biomédicales étudient des systèmes qui se caractérisent par une grande variabilité. Ceci implique qu'une donnée expérimentale ne peut être considérée comme réelle que si elle a été confirmée par d'autres expériences analogues. Les faits que l'on considèrera donc comme définitivement acquis sont issus de la synthèse de plusieurs travaux.

Ceci nécessite une méthodologie, et c'est là que la méta-analyse apparaît. Par définition, elle constitue une démarche ayant pour but de combiner, de manière exhaustive, les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, pour en faire la synthèse.

Elle permet, en couplant les observations, d'augmenter la probabilité de mettre en évidence un effet traitement de manière statistiquement significative. L'aptitude d'un essai à mettre en évidence l'effet d'un traitement s'appelle la puissance statistique. La méta-analyse permet donc d'augmenter la puissance statistique de la recherche d'un effet en augmentant le nombre d'observations. Elle permet également une quantification plus précise de la taille de cet effet. Enfin, elle peut synthétiser des expériences aux résultats discordants pour donner une seule réponse.

Pour ce qui est de sa mise en place, il s'agit tout d'abord de quantifier les effets traitements de chaque expérience, ce qui correspond à quantifier les conséquences du traitement. Cet effet peut être de nature binaire (présence d'un effet ou non) ou continu (amplitude de l'effet variable). Une hypothèse fondamentale de la méta-analyse est de considérer que la quantité d'effet d'un traitement est une constante. De ce fait chaque essai thérapeutique mesure cette constante. Les irrégularités obtenues dans la réalité, entre plusieurs essais thérapeutiques, ne devant résulter que de fluctuations aléatoires (en l'absence de biais). Ce modèle correspond au modèle fixe.

Il est possible d'obtenir un modèle plus complexe en partant du principe que le résultat d'un essai, issu d'une série d'essais est composé d'une partie fixe, commune à l'ensemble des essais, à laquelle s'ajoute une partie propre à cet essai et donc variable. C'est le modèle aléatoire.

Pour l'estimation de l'effet commun on dispose de deux possibilités. On peut considérer que chaque essai a le même poids dans cette estimation. Dans ce cas, l'effet traitement moyen correspond à la moyenne des effets traitements mesurés par chaque essai. Ou sinon, on peut considérer que chaque essai donne une estimation plus ou moins précise de la valeur effet moyen. La précision de cette estimation étant reflétée par la variance. Cette variance va dépendre notamment des effectifs utilisés et du nombre d'évènements survenus. Ces deux paramètres sont amenés à varier d'un essai à l'autre, interdisant ainsi de faire l'hypothèse de l'égalité des variances. Dans cette situation, il sera nécessaire de recourir à une moyenne pondérée des effets mesurés par chaque essai.

Au final, la méta-analyse permet l'estimation de l'effet d'un traitement en combinant l'ensemble des informations apportées par les essais réunis. Cette estimation est accompagnée de son intervalle de confiance. Un test d'association y est également associé : il s'agit d'un test statistique de l'existence d'un effet traitement. Si ce test est significatif, il témoigne que la différence entre les deux groupes (traitement étudié versus traitement contrôle) est statistiquement significative. Enfin un test d'hétérogénéité teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires (hypothèse nécessaire pour le modèle fixe).

Si ce test est significatif, cela signifie qu'il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres. Le modèle aléatoire doit alors être envisagé.

1.2. Validité de la méta-analyse

On peut considérer qu'un effet observé est égal à l'effet réel auquel s'ajoute les erreurs aléatoires ainsi que les biais.

$$\text{Effet observé} = \text{Effet réel} + \text{Biais} + \text{Erreurs aléatoires}$$

Par rapport à un essai isolé, la méta-analyse permet de réduire l'erreur aléatoire en utilisant une quantité d'information accrue, provenant d'un plus grand nombre de sujets. De ce fait, en excluant le problème de biais, une méta-analyse se rapproche avec plus de précision de l'estimation de l'effet réel, qu'un simple essai isolé.

L'influence des biais, ne peut être réduite que par une sélection rigoureuse des essais inclus dans la méta-analyse. Si les informations sources sont potentiellement biaisées, le résultat de la méta-analyse l'est aussi inévitablement. Cependant le biais introduit par un ou quelques essais biaisés est « dilués » par les essais non biaisés, si ces derniers sont majoritaires. Le biais global est presque à coup sûr, moindre, que les biais présents dans ces quelques essais.

En pratique le poids donné à la méta-analyse dépend du contexte :

- Si seule la méta-analyse apporte un résultat significatif alors que la majorité des essais qu'elle inclut sont non significatifs, on considèrera que cette preuve n'est pas suffisante et que celle-ci doit être appuyée par un nouvel essai thérapeutique.
- Si tous les essais sont concluants, la méta-analyse ne peut que confirmer l'existence de l'effet traitement. Attention toutefois, car dans la réalité il est rare de n'avoir que des essais significatifs, un biais de publication doit être suspectés.

Dans le poids donné à la méta-analyse, on peut également s'intéresser à certaines valeurs intrinsèques.

- Le risque α = le risque de considérer un traitement efficace alors qu'il ne l'est pas. Dans les essais cliniques ce risque α est généralement de 0.05. Dans le cadre d'une méta-analyse ce risque peut être descendu à 0.01. En effet une méta-analyse constitue souvent un élément décisionnel important, il vaut donc mieux y associer un risque α faible. Bien sûr en diminuant le risque α on augmente le risque β (risque de considérer comme inefficace un traitement à tort) mais cela est moins préjudiciable.
- L'intervalle de confiance, de l'estimation de l'effet moyen apporté par la méta-analyse est un élément important. Plus il est étroit, plus l'estimation obtenue est précise.

1.3. Le biais de publication

Par définition, la méta-analyse se veut exhaustive, elle doit regrouper l'intégralité des essais réalisés sur la problématique considérée. On se voit ici confronté au problème des travaux non publiés. Le fait de ne pas les incorporer constitue le biais de publication. De plus, on constate que les essais thérapeutiques significatifs ont plus de chance d'être publiés. Les essais publiés relatant donc plus souvent un effet significatif d'un traitement, que des résultats en faveur d'une absence d'effet. Ce biais de publication comme tous biais peut conduire à un résultat erroné de la méta-analyse.

L'étude de EASTERBROOK *et al* [102], illustre bien ce biais de publication. Dans cette étude sur 487 projets de recherches seuls 52% d'entre eux ont été publiés. Les résultats

significatifs avaient 2 fois plus de chance d'être publiés que les non significatifs (rapport des côtes $RC=2.32$; IC à 95% : 1.25-4.28).

Les articles non publiés, ne le sont pas, soit par autocensure des auteurs, soit car les comités de lectures ne les ont pas sélectionné (tendance à publier des résultats significatifs), soit car ils n'ont pas vocation à l'être (études commanditées par l'industrie pharmaceutique).

Le problème de l'incorporation de ces études c'est que justement elles ne sont pas publiées et que leur nombre est totalement inconnu.

La robustesse d'un résultat significatif de méta-analyse vis-à-vis du biais de publication peut s'évaluer en regardant le nombre d'essais non significatifs qu'ils faudrait y rajouter pour obtenir un résultat non significatif.

2. Techniques statistiques

2.1. Critères de jugement

2.1.1. Critères binaires

Notion de risque

Les critères de jugement binaires ne peuvent prendre que deux modalités. Soit on assiste à la survenue d'un évènement, soit non. L'utilisation de ces critères débouche sur des calculs de risque.

Le risque (r) se définit comme la fréquence de survenue d'un évènement, critère de jugement, dans le groupe d'individus étudiés. A l'échelle de l'individu, le risque correspond à la probabilité de présenter cet évènement.

$$r = \frac{\text{nombre d'individu chez qui l'évènement, critère de jugement, apparaît}}{\text{effectif total}}$$

Pour la suite de ce paragraphe, nous considérerons la situation suivante :

	Echec	Succès	Total
Traitement expérimenté	a	b	$a + b$
Traitement contrôle	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	N

On note :

- r^E le risque échec dans le groupe expérimental, $r^E = a / (a + b)$.
- r^C le risque échec dans le groupe contrôle, $r^C = c / (c + d)$.

Risque relatif

Le risque relatif RR correspond au rapport du risque dans le groupe traité sur le risque dans le groupe contrôle.

$$RR = \frac{r^E}{r^C} = \frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d}$$

❖ Intervalle de confiance pour un risque relatif

FE étant un facteur d'erreur, la formule générale pour un intervalle de confiance à 95% est :

$$IC \text{ à } 95\% = \frac{RR}{FE} \pm RR \times FE$$

avec :

$$FE = \exp(1.96 \times e.s.\log(RR))$$

$$\text{et l'erreur standard du log du } RR, e.s.\log(RR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

Rapport des cotes « odds ratio »

Il se définit comme le rapport des risques, qu'un événement arrivant à un groupe (groupe traité par exemple), arrive également dans un autre groupe (groupe non traité par exemple). Si il est proche de 1, l'évènement est indépendant du groupe considéré. On peut le noter RC.

$$RC = \frac{r^E}{1-r^E} / \frac{r^C}{1-r^C} = \frac{ad}{cb}$$

❖ Intervalle de confiance pour un rapport des cotes.

FE étant un facteur d'erreur, la formule générale pour un intervalle de confiance à 95% est :

$$IC \text{ à } 95\% = \frac{RC}{FE} \pm RC \times FE$$

avec :

$$FE = \exp(1.96 \times e.s.\log(RC))$$

$$\text{et l'erreur standard du log du } RC, e.s.\log(RC) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Différence de risque, DR

$$DR = r^E - r^C = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

2.2.1. Critères continus

Ici le critère de jugement est une variable continue. Le modèle utilisé dans ce cas, est celui de l'effet standardisé. Dans ce modèle, on suppose que les valeurs du critère de jugement, dans le groupe traité Y_1^E, \dots, Y_{nE}^E sont distribuées suivant une loi normale de moyenne μ^E et de

variance σ^2 . De même pour le groupe contrôle, on considère les valeurs $Y_1^C, \dots, Y_{n^C}^C$ distribuées suivant une loi normale de moyenne μ^C et de même variance σ^2 . Avec ces notations l'effet standardisé

$$\delta = \frac{\mu^E - \mu^C}{\sigma}$$

L'effet standardisé est donc, par définition, la différence des moyennes sur l'écart type commun aux deux groupes. Il correspond donc à une variable normale réduite.

L'estimation de cet effet est donné par :

$$\hat{\delta} = \frac{\bar{\mu}^E - \bar{\mu}^C}{s^*}$$

$\bar{\mu}^E$ et $\bar{\mu}^C$ respectivement les moyennes observées des groupes traité et contrôle.
 s^* une estimation de l'écart type.

L'estimation de l'écart type s^* , peut se faire selon différentes possibilités. Soit on utilise l'écart type du groupe contrôle s^C , soit celui du groupe traité s^E , soit l'écart type commun s , qui présente l'avantage d'être l'estimation la plus précise de l'écart type des deux populations.

$$s = \sqrt{\frac{(n^E - 1) \times (s^E)^2 + (n^C - 1) \times (s^C)^2}{n^E + n^C - 2}}$$

Si on utilise l'écart type commun s , l'estimation de cet effet, que nous noterons g est donnée par la formule suivante :

$$g = \frac{\bar{\mu}^E - \bar{\mu}^C}{s}$$

Cependant, cette estimation est biaisée surtout pour des échantillons de petite taille. Pour obtenir un estimateur sans biais d , il faut utiliser :

$$d = \frac{\Gamma((n^E + n^C - 2)/2)}{\sqrt{(n^E + n^C - 2)/2} \times \Gamma((n^E + n^C - 3)/2)} \times g$$

Variance estimée de d

$$\hat{\text{var}}(d) = \frac{n^E + n^C}{n^E n^C} + \frac{d^2}{2(n^E + n^C)}$$

Intervalle de confiance à 95%

$$IC \text{ à } 95\% = d \pm 1.96 \sqrt{\hat{\text{var}}(d)}$$

2.2. Modèle fixe et modèle aléatoire

2.2.1. Modèle fixe

On considère :

- k essais cherchant à établir l'efficacité d'un traitement (E). le critère de jugement est le même dans chaque étude.
- θ_i la valeur du vrai effet traitement du i -ème essai et $\hat{\theta}_i$ son estimation à partir des résultats du i -ème essai.
- σ_i^2 la variance de $\hat{\theta}_i$ et $\omega_i = 1/\sigma_i^2$
- θ la valeur de l'effet traitement commun à tous les essais, et $\hat{\theta}$ son estimation
- Par hypothèse les $\hat{\theta}_i$ sont distribués suivant une loi normale :

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2) \quad i = 1, \dots, k$$

(σ_i^2 constitue une constante par hypothèse 1.)

Estimation de l'effet traitement commun $\hat{\theta}$

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_1^k \hat{\theta}_i \omega_i}{\sum_1^k \omega_i}$$

L'estimation de l'effet traitement commun est donc la moyenne des estimations réalisées pour chaque essai, pondérée par l'inverse de leur variance. Cette pondération permet de renforcer l'impact des essais à faible variance.

Variance de $\hat{\theta}$

On rappelle que $\text{var}(aX + b) = a^2 \text{var}(X)$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \text{var}\left(\sum_1^k \hat{\theta}_i \omega_i / \sum_1^k \omega_i\right) \quad \text{par définition de } \hat{\theta}$$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/\left(\sum_1^k \omega_i\right)^2 \times \text{var}\left(\sum_1^k \hat{\theta}_i \omega_i\right) \quad \text{car } \sigma_i^2 \text{ est une constante par hypothèse 1}$$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/\left(\sum_1^k \omega_i\right)^2 \times \sum_1^k \text{var}(\hat{\theta}_i \omega_i)$$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/\left(\sum_1^k \omega_i\right)^2 \times \sum_1^k \omega_i^2 \text{var}(\hat{\theta}_i)$$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/\left(\sum_1^k \omega_i\right)^2 \times \sum_1^k \omega_i^2 \times \frac{1}{\omega_i}$$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/\left(\sum_1^k \omega_i\right)^2 \times \sum_1^k \omega_i$$

$$\text{var}(\hat{\theta}) = 1/\sum_1^k \omega_i$$

Test d'association

Dans un test, l'hypothèse nulle H_0 , correspond à l'absence d'effet du traitement. θ_0 est la valeur de la mesure de l'effet θ qui correspond à l'absence d'effet du traitement.

La variable $\hat{\theta}$ suit, sous l'hypothèse nulle, une loi normale d'espérance θ_0 et de variance $1/\sum_1^k \omega_i$.

Dans cette hypothèse $z = \frac{|\hat{\theta} - \theta_0|}{\sqrt{\text{var}(\hat{\theta} - \theta_0)}}$ suit une loi normale centrée réduite.

Le test du khi deux permet de juger de l'adéquation entre une série de données statistiques (mesurées par les essais) et une loi de probabilité. Dans le cas où l'hypothèse H_0 est vraie, z doit suivre une loi normale centrée réduite. Si, avec un risque défini α , le test du khi deux juge que cela n'est pas le cas, c'est-à-dire si la distance critique entre les valeurs mesurées et ceux qu'elles auraient dues être si elles suivaient la loi de probabilité définie, est dépassée, c'est que H_0 est fautive et que l'effet du traitement est statistiquement significatif.

Or le carré d'une variable normale centrée réduite est une variable du khi deux à 1 degré de liberté donc en posant $U = z^2$, U suit une loi du khi deux à 1 degré de liberté.

$$U = \frac{\left(\frac{\sum_1^k \hat{\theta}_i \omega_i}{\sum_1^k \omega_i} - \theta_0\right)^2}{\frac{1}{\sum_1^k \omega_i}} = \frac{\left(\sum_1^k \hat{\theta}_i \omega_i - \theta_0 \sum_1^k \omega_i\right)^2}{\sum_1^k \omega_i}$$

Si U dépasse la valeur critique d'une loi du khi deux à 1 degré de liberté, avec α défini, le test est statistiquement significatif. Il est donc possible de conclure à un effet traitement non nul avec un risque d'erreur inférieur à α .

Test d'hétérogénéité

Sous l'hypothèse d'homogénéité $\hat{\theta}_i - \theta$ vaut en moyenne zéro et donc la variable $(\hat{\theta}_i - \theta) \div \sqrt{\text{var}(\hat{\theta}_i)} = \sqrt{\omega_i} \times (\hat{\theta}_i - \theta)$ est approximativement une loi normale centrée réduite. Son carré est donc une variable du khi deux à 1 degré de liberté. En pratique θ est inconnu et il est donc remplacé par $\hat{\theta}$. En posant $Q = \sum_1^k \omega_i \times (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$, Q suit une loi du khi deux à $k-1$

degré de liberté (le « -1 » venant de la relation entre $\hat{\theta}$ et $\hat{\theta}_i$). Ce test est appelé test Q de Cochran.

En pratique si Q dépasse la valeur critique d'une loi du khi deux à $k-1$ degré de liberté, avec α défini, le test est statistiquement significatif, c'est-à-dire qu'on peut conclure à une hétérogénéité des $\hat{\theta}_i$, avec un risque inférieur à α . Cela signifie qu'il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres.

Intervalle de confiance

$$\text{IC à 95\%} = \hat{\theta} \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_1^k \omega_i}}$$

2.2.2. Modèle aléatoire

Dans le modèle fixe, on considère que les vrais effets θ_i sont égaux quel que soit l'essai ($\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta$). Or chaque essai est différent (modalité d'application du traitement, type des patients inclus...). Le modèle aléatoire considère que les θ_i sont des variables aléatoires distribuées normalement autour d'un effet traitement constant θ avec une variance τ .

$$\rightarrow \theta_i \sim \mathcal{N}(\theta, \tau^2) \quad 1$$

L'estimation $\hat{\theta}_i$ obtenue au niveau d'un essai est alors distribuée autour de θ_i , aléatoire et spécifique de l'essai i , avec une variance σ_i^2 .

$$\rightarrow \hat{\theta}_i \sim \mathcal{N}(\theta_i, \sigma_i^2) \quad 2$$

A partir de 1. et 2.

$$\rightarrow \hat{\theta}_i \sim \mathcal{N}(\theta, \sigma_i^2 + \tau^2)$$

τ^2 représentant la variabilité inter essai, σ_i^2 la variabilité intra essai.

En posant $\omega_i^* = \frac{1}{\sigma_i^2 + \tau^2}$, on retrouve les formules décrites pour le modèle fixe.

Chapitre II

Incorporation des études dans la méta-analyse

Notre travail consiste à quantifier l'effet du sulindac et du célécoxib, sur la cancérogenèse colorectale, chez le rat et la souris.

Ces deux molécules ont été choisies car de nombreuses études se sont intéressées à leur effet protecteur face à la cancérogenèse colorectale, ce qui par ailleurs nous permet d'avoir une quantité d'information adéquate pour notre projet de méta-analyse.

Nombre de résultats sur Pubmed	Aspirine	Sulindac	Célécoxib	Piroxicam
	511	286	181	76
	Ibuprofène	Diclofenac	Etoricoxib	Nimesulide
	61	32	12	1

Tableau 4 : Nombre de résultats sur Pubmed à la requête : ("nom de l'AINS"[MeSH Terms] OR "nom de l'AINS"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields])

Source : PUBMED

Même si le nombre de résultats fournis par Pubmed à la requête soumise, ne correspond pas au nombre d'études potentiellement incluables dans une méta-analyse, nous voyons que les études sur le sulindac et le célécoxib sont nombreuses. Seule l'aspirine, compte plus de résultats, mais des méta-analyses ont déjà été publiées pour cette molécule.

Par ailleurs, quelques études utilisant ces molécules chez l'homme, sont disponibles.

Pour quantifier ces effets, nous allons utiliser la méta-analyse qui, rappelons le, permet d'estimer un effet par la synthèse d'études similaires et donc possédant des caractéristiques communes.

La première étape de notre travail doit passer par l'étude des différentes variables pouvant être présentes dans ces études de chimoprévention, afin de créer par la suite des groupes d'études homogènes pouvant répondre à notre problématique. A noter que les études introduites devront également répondre à des conditions de qualité qui seront présentées dans ce chapitre.

I. Etude des variables

La caractérisation de ces variables va nous permettre d'établir des critères de sélection des études dans notre méta-analyse. Elles auront par la suite un rôle prépondérant dans la réalisation des différents groupes ou sous-groupes de méta-analyse.

1.1. Espèces étudiées

Les études peuvent avoir lieu sur différentes espèces : rat ou souris, ce qui constitue un premier facteur de variation.

De plus, différentes lignées de rats ou de souris, peuvent être utilisées en recherche expérimentale, chacune possédant une sensibilité propre face au cancer colorectal (nombre de néoplasmes, localisation, âge d'apparition...).

L'âge, le poids et le sexe des sujets étudiés peuvent également être différents.

1.2. Mode de vie

Nous avons montré, que le mode de vie influençait sur la survenue du cancer colorectal. Il sera donc bien important, de s'y intéresser. Dans les expériences sur modèles animaux, le principal facteur pouvant changer d'un essai à l'autre correspond à l'alimentation. Nous retrouverons principalement les aliments AIN 76A et AIN 93G, ainsi que leurs variantes.

1.3. Type de modèle animal

Dans le cas de l'utilisation de modèles animaux, il convient de rappeler qu'ils en existent trois types différents : tumeurs humaines greffées sur des souris *Nude*, tumeurs spontanées chez des rongeurs mutés ou transgéniques et enfin tumeurs chimio-induites.

Nous avons décidé d'exclure de notre méta-analyse les études utilisant la greffe de tumeurs humaines sur des souris *Nude*. En effet ce type de modèle ne se prête pas aux études de chimoprévention.

1.4. Variabilité du modèle : tumeurs spontanées

Nous retrouvons ici, les souris présentant une mutation du gène APC, mutation pouvant être présente sur différents codons en fonction de la lignée étudiée (Min mice codon 850, APC Δ 716, APC Δ 1638...). Certaines lignées, possèdent, en plus, une mutation pour un gène suppresseur de tumeurs (gène P 53 par exemple).

Des rats sont également utilisés dans ce modèle. C'est le cas des rats F344 Pirc possédant une mutation du codon 1137 du gène APC.

La multiplicité présente dans ce modèle animal induit une sensibilité différente face à la cancérogenèse colorectale et également des présentations différentes (types de tumeurs, localisation...). Ces données seront à prendre en compte dans la méta-analyse.

1.5. Tumeurs chimio-induites : carcinogène

Pour le modèle des tumeurs chimio-induites, plusieurs carcinogènes sont utilisables. Les plus fréquemment utilisés dans les études de chimoprévention du cancer colorectal sont le 1,2-diméthylhydrazine (DMH) et son métabolite, l'azoxyméthane (AOM). Il en existe, toutefois d'autres : nitrosamines (MNU, MNNG ...) et amines aromatiques (PhIP, IQ, MeIQ...).

De plus le mode d'utilisation de chaque carcinogène (voie, dose, fréquence, durée d'administration, âge d'administration) peut être différent d'une étude à l'autre.

Tous ces éléments peuvent influencer les résultats obtenus et sont donc à prendre en compte.

1.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'étude s'intéresse au sulindac et au célécoxib. Le mode d'utilisation peut varier entre les différents essais, ce qui constitue une variable importante. On peut par exemple noter que l'administration des AINS peut avoir lieu à différents moments de la carcinogenèse colorectale ou y être antérieure.

1.7. Critères de jugement

Le critère de jugement (“endpoint” en anglais) est la variable mesurée à la fin de l’expérience pour définir l’efficacité du produit testé. Le nombre de cryptes aberrantes (AC) ou de foyers de cryptes aberrantes (ACF), ainsi que le nombre de tumeurs sont des critères de jugement fréquemment utilisés.

Cependant, pour affiner le résultat, on peut également compter le nombre de cryptes aberrantes par foci, déterminer leur localisation dans l’intestin, définir le grade et la localisation des tumeurs,...

La façon dont sont étudiés les critères de jugement est aussi une variable : études sur des segments d’intestins ou sur intestins entiers, méthodes d’identifications utilisées, manipulateurs...

Pour l’étape de sélection des articles, nous avons considéré qu’une étude pouvait être incluse si elle utilisait un des différents endpoints suivants : le nombre de tumeurs, l’incidence de tumeur, le nombre d’MPL (multiple plaque lesions), le nombre de cryptes aberrantes ou de foyers de cryptes aberrantes.

Nous avons lors de l’extraction des données, créé plusieurs autres catégories se rapportant aux endpoints précédemment cités. Nous avons par exemple, quand l’étude le permettait, extrait les résultats correspondant au nombre de tumeurs par intestin grêle, par côlon, le nombre d’ACF à 4 cryptes ou plus.... En fonction du nombre de résultats pour chaque catégorie, différents groupes de méta-analyse pourront être créés.

2. Recherche des articles susceptibles d’être intégrés dans la méta-analyse

Maintenant que nous avons défini les principales caractéristiques des études, il nous faut les rechercher de manière exhaustive.

2.1. Recherches sur Pubmed

Plusieurs recherches ont été effectuées via cette base de données, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

La première répondait à la requête suivante : (nonsteroidal anti-inflammatory OR nsaid OR nsaid OR non-steroidal anti-inflammatory OR nonsteroidal antiinflammatory OR non-steroidal anti-inflammatory) AND (colon cancer OR colorectal cancer) AND (mice OR rats OR man) AND (protect OR enhance OR chemoprevention OR inhibits) AND (coxibs OR cox 2 OR cyclo-oxygenase 2 OR cyclooxygenase 2) ce qui amène à 146 résultats.

La deuxième répondait à la requête suivante : ("sulindac"[MeSH Terms] OR "sulindac"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields]) ce qui amène à 286 résultats.

Enfin la troisième requête sur pubmed répondait à : ("celecoxib"[Supplementary Concept] OR "celecoxib"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) AND ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields]), soit 181 réponses.

Les différentes études ou revues ont toutes été prises en compte.

2.2. Lecture des bibliographies

La recherche sur Pubmed a permis de trouver un grand nombre d'articles traitant de l'effet des AINS sur la cancérogenèse colorectale. Même si tous ces articles ne possédaient pas les qualités requises pour entrer dans notre méta-analyse, une lecture de leur bibliographie a été entreprise afin de mettre à jour d'autres études que pubmed n'avez pas trouvé. C'est notamment le cas de quelques études anciennes qui n'était pas présentes sur internet.

De plus la lecture de ces bibliographies nous a permis, au bout d'un certains temps, de cerner la totalité des études disponibles sur ce sujet.

2.3 Utilisation de Google Scholar

Google Scholar, <http://scholar.google.fr/>, permet d'effectuer des recherches portant sur des travaux universitaires. Il a été utilisé en dernier lieu afin de vérifier qu'aucune étude, traitant de notre sujet, n'avait été oubliée.

La recherche d'articles à intégrer à la méta-analyse s'arrête aux articles publiés avant l'année 2012.

3. Sélection des articles utilisables

Dans un premier temps, les articles ont été sélectionnés à partir de leur titre et de leur résumé, quand ce dernier était disponible. Le reste de la sélection s'est faites après obtention des articles entiers, les articles sélectionnés devant présenter certaines caractéristiques que nous détaillerons par la suite.

3.1. Sélection sur le titre et le résumé

La lecture du titre et du résumé nous a permis la plupart du temps de déterminer si l'article pouvait ou non répondre à notre question de recherche. Pour ce faire les études doivent répondre aux conditions préalablement décrites : études de chémoprévention du cancer colorectal ; utilisant le sulindac, ou le celecoxib ; chez le rat ou la souris (études sur tumeurs chimio-induites ou spontanées) ; et utilisant les critères de jugement : cryptes aberrantes, ACF, MPL ou tumeurs.

De ce fait, toutes les études in vitro ou sur des modèles de tumeurs greffées ; les études n'utilisant pas les anti-inflammatoires étudiés ; ou traitant d'autres cancers ; ou utilisant des critères de jugements autres que ceux déjà décrits, ont été exclues au cours de cette étape.

A noter également que seuls les articles disponibles en langue anglaise ou française ont été recherchés.

Malheureusement, la seule lecture du titre et du résumé laisse parfois planer un doute sur la possibilité ou non d'intégrer une étude dans la méta-analyse. Dans ce cas la sélection était faite sur l'article entier.

3.2. Sélection sur l'article en entier

Pour être incluses dans cette méta-analyse les études doivent tout d'abord répondre aux conditions précédemment définies (principes actifs, critères de jugements...).

Cependant ces critères d'inclusion ne suffisent pas. Les études doivent présenter, en outre, des caractéristiques et un degré de qualité suffisant.

3.2.1. Caractéristiques nécessaires

Pour qu'une étude soit incluse dans notre méta-analyse, il nous semble important, qu'elle réponde à quelques caractéristiques :

- l'espèce, la lignée, et le sexe des animaux utilisés sont précisés.
- le nombre d'animaux de chaque groupe expérimental est indiqué ou, à défaut, calculable avec certitude.
- le nombre d'animaux de chaque groupe est supérieur ou égal à cinq.
- dans le cas de l'utilisation d'un carcinogène, son nom, ainsi que la dose, la fréquence et la durée de son administration sont spécifiés.
- l'anti-inflammatoire non stéroïdien : principe actif utilisé, seul ou associé à d'autres molécules, dose, fréquence et durée d'administration sont indiqués.
- le protocole de dénombrement des cryptes aberrantes et des tumeurs concorde avec les protocoles de référence.

3.2.2. Les marqueurs de qualité

Existence de groupe contrôle et randomisation

Pour chaque anti-inflammatoire non stéroïdien testé sur un groupe, il existe un groupe contrôle, qui ne diffère du groupe testé que par la présence du traitement. La composition de ces deux groupes doit se faire par randomisation.

En effet, cette dernière, permet d'obtenir deux groupes de patients initialement comparables en tout point. Elle permet l'égale répartition des facteurs pronostiques connus mais aussi inconnus, entre les deux groupes. Après administration du traitement étudié, ces deux groupes ne se différencieront que par la nature du traitement reçu. Il est également important que durant la phase de suivi cette comparabilité soit maintenue.

Il est à noter, toutefois, que la randomisation des animaux est rarement précisée dans les articles.

Certains essais comparent plusieurs traitements à un même groupe contrôle (essais multitraitements). Dans ce cas, l'incorporation de l'ensemble des résultats dans la méta-analyse pose un problème de non indépendance statistique des résultats [105]. Pour pallier à ce problème, nous avons décidé qu'une seule comparaison (groupe contrôle Vs groupe testé) ne serait prise en compte dans ce cas là. Les résultats des autres traitements étant écartés. Le groupe choisi correspondant à celui dont le poids est le plus important dans l'estimation de l'effet traitement.

A noter que nous aurions très bien pu choisir d'incorporer tous les groupes des essais multitraitements, ce qui au détriment de la dépendance statistique, aurait permis d'augmenter le nombre de sujets comparés.

Remarque : nous avons été confrontés lors de la lecture de certains articles à des essais testant l'efficacité d'association de plusieurs principes actifs. Nous pouvions donc avoir la situation suivante : « groupe contrôle traité avec un principe actif 1 » comparé au « groupe contrôle traité avec un principe actif 1 + un traitement au sulindac ou au célécoxib ». Dans la majorité des cas, ces essais ont été exclus de la méta-analyse, même si, au final, on peut considérer qu'on compare un groupe contrôle avec un groupe traité au sulindac ou au célécoxib. Le choix de l'intégration ou non de l'étude dépendait des agents utilisés (les études utilisant une complémentation en anti-oxydants ou en acides biliaires ont été incorporées à la méta-analyse).

Double aveugle

Comme la randomisation, le double aveugle est une condition nécessaire pour éviter d'obtenir des résultats biaisés.

Il est indispensable que les personnes qui dénombrent les cryptes aberrantes ou les tumeurs des côlons des animaux sacrifiés, ignorent les groupes auxquels appartenaient les animaux. Cela pourrait influencer leurs façons de dénombrer les critères de jugement.

Toutefois, ici aussi, ce critère est difficilement vérifiable en pratique.

3.2.3. Données nécessaires

Afin d'exploiter les résultats d'une expérience, nous avons besoin :

→ *Pour les données binaires :*

- du nombre d'animaux de chaque groupe
- du nombre d'animaux positifs pour le critère considéré

→ *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

A noter que ces données ne sont pas forcément présentes au premier abord, mais peuvent parfois être calculées. L'absence ou l'impossibilité de calculer, une de ces données, entraînent l'exclusion de l'étude de la méta-analyse.

Lorsque les auteurs ne donnaient pas un écart-type (Standard Deviation, notée SD) mais une erreur standard (Standard Error ou Standard Error of Means, notée SE ou SEM), nous avons calculé l'écart-type suivant la formule $SD = SE \times \sqrt{n}$, avec n = nombre d'individus de l'échantillon.

Les études ne spécifiant pas si les résultats étaient exprimés avec leurs écarts types ou leurs erreurs standard ont été exclues de la méta-analyse.

4. Etudes incorporées dans la méta-analyse

4.1. Sulindac

Moorghen 1988 : A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. [108]

Pereira 1994 : Use of azoxymethane-induced foci of aberrant crypts in rat colon to identify potential cancer chemopreventive agents. [109]

Rao 1995 : Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. [110]

Beazer-Barclay 1996 : Sulindac supresses tumorigenesis in the Min mouse. [111]

Boolbol 1996 : Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. [112]

Charalambous 1996 : Sulindac and indomethacin inhibit formation of aberrant crypt foci in the colons of dimethyl hydrazine treated rats. [113]

Oshima 1996 : Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). [83]

Reddy 1996 : Evaluation of cyclooxygenase 2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. [114]

Takahashi 1996 : Suppression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rat colon by nimesulide, a selective inhibitor of cyclooxygenase 2. [115]

Chiu 1997 : Sulindac causes rapid regression of preexisting tumors in Min/+ mice independent of prostaglandin biosynthesis. [116]

Piazza 1997 : Sulindac sulfone inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats without reducing prostaglandin levels. [117]

Rao 1998 : Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. [118]

Agarwal 1999 : Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac. [119]

Ritland 1999 : Evaluation of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for cancer chemoprevention : lack of efficacy against nascent adenomatous polyps in the Apc(Min) mouse. [120]

Kishimoto 2000 : Sulindac and a cyclooxygenase-2 inhibitor, etodolac, increase APC mRNA in the colon of rats treated with azoxymethane. [121]

Petrik 2000 : Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not alpha-linolenic, conjugated linoleic or gamma-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. [122]

Torrance 2000 : Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. [123]

Lal 2001 : Suppression of intestinal polyps in Msh2-deficient and non-Msh2-deficient multiple intestinal neoplasia mice by a specific cyclooxygenase-2 inhibitor and by a dual cyclooxygenase-1/2 inhibitor. [124]

Oshima 2001 : Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apcdelta716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. [125]

Yang 2001 : P21 is an important determinant of intestinal cell response to sulindac in vitro and in vivo. [126]

Huerta 2002 : 1alpha,25-(OH)(2)-D(3) and its synthetic analogue decrease tumor load in the Apc(min) Mouse. [127]

Kishimoto 2002 : Effects of long-term administration of sulindac on APC mRNA and apoptosis in colons of rats treated with azoxymethane. [128]

Ohishi 2002 : Synergistic effects of (-)-epigallocatechin gallate with sulindac against colon carcinogenesis of rats treated with azoxymethane. [129]

Rao 2002 : Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. [130]

Kang 2003 : Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in Apc(Min) mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. [131]

Orii 2003 : Chemoprevention for colorectal tumorigenesis associated with chronic colitis in mice via apoptosis. [132]

Orner 2003 : Suppression of tumorigenesis in the Apc^{min} mouse: down-regulation of β -catenin signaling by a combination of tea plus sulindac. [133]

Yang 2003 : Regional response leading to tumorigenesis after sulindac in small and large intestine of mice with Apc mutations. [134]

Emami 2004 : A small molecule inhibitor of β -catenin/cyclic AMP response element-binding protein transcription. [135]

Jacoby 2004 : Ursodeoxycholate/Sulindac combination treatment effectively prevents intestinal adenomas in a mouse model of polyposis. [136]

Schwartz 2004 : Nutritional-pharmacological combinations - a novel approach to reducing colon cancer incidence. [137]

Hu 2005 : Sulindac corrects defective apoptosis and suppresses azoxymethane-induced colonic oncogenesis in p53 knockout mice. [138]

Ignatenko 2006 : Dietary putrescine reduces the intestinal anticarcinogenic activity of sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. [139]

Feng 2008 : Chemoprevention of arylamine-induced colorectal aberrant crypts. [140]

Ignatenko 2008 : Combination chemoprevention of intestinal carcinogenesis in a murine model of familial adenomatous polyposis. [141]

Greenspan 2010 : Molecular alterations associated with sulindac resistant colon tumors in APC min mice. [142]

Martin 2010 : R-flurbiprofen suppresses distal nonmucin-producing colorectal tumors in azoxymethane-treated rats, without suppressing eicosanoid production. [143]

Mladenova 2010 : The NSAID sulindac is chemopreventive in the mouse distal colon but carcinogenesis in the proximal colon. [144]

Qiu 2010 : Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC- dependent apoptosis. [145]

Zimmers 2010 : Loss of GDF-15 abolishes sulindac chemoprevention in the ApcMin mouse model of intestinal cancer. [146]

Suh 2011 : Combination of atorvastatin with sulindac or naproxen profoundly inhibits colonic adenocarcinomas by suppressing the p65/beta-catenin/cyclin D1 signaling pathway in rats. [147]

4.2. Célécoxib

Reddy 1996 : Evaluation of cyclooxygenase 2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. [114]

Kawamori 1998 : Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. [148]

Jacoby 2000 : The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. [84]

Reddy 2000 : Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2inhibitor, celecoxib, administred during different stages of carcinogenesis. [88]

Wargovitch 2000 : Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. [149]

Yamada 2001 : Suppression of occurrence and advancement of β -catenin accumulated crypts, possible premalignant lesions of colon cancer, by selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. [150]

Rao 2002 : Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. [130]

Buecher 2003 : Fructooligosaccharide associated with celecoxib reduces the number of aberrant crypt foci in the colo of rats. [151]

Reddy 2005 : Prevention of colon cancer by low doses of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor, administred in diet rich in ω -3 polyunsaturated fatty acids. [152]

Reddy 2006 : Prevention of azoxymethane induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatin, aspirin, and celecoxib in F344 rats. [153]

Shpitz 2006 : Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in rat model. [154]

Swamy 2006 : Chemoprevention of familial adenomatous polyposis by low doses of atorvastatin and celecoxib given individually and in combination to APC min mice. [155]

Toth 2006 : Inhibition of large intestinal cancers by celecoxib using a serial sacrifice technique. [156]

Kanwar 2007 : Chemopreventive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the membrane lipid composition and fluidity paramaters of the 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. [157]

Landgraf 2007 : A target-selected APC-mutant rat kindred enhances the modeling of familial human colon cancer. [158]

Talmadge 2007 : Chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibition reduces immature myeloid suppressor cell expansion. [159]

Feng 2008 : Chemoprevention of arylamine-induced colorectal aberrant crypts. [140]

Ignatenko 2008 : Combination chemoprevention of intestinal carcinogenesis in a murine model of familial adenomatous polyposis. [141]

Rao 2009 : Inhibition of AOM-induced colorectal cancer by CP-31398, a TP53 modulator, alone or in combination with low doses of celecoxib in male F344 rats. [160]

Yan 2009 : 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inactivation as a mechanism of resistance to celecoxib chemoprevention of colon tumors. [161]

Vaish 2010 : The role of NF- κ B and PPAR γ in experimentally induced colorectal cancer and chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibitors. [162]

4.3. Description des études

La description complète des études est disponible en Annexes / Description des études. Seules quelques remarques sont rapportées ici.

Schwartz 2004 : Nutritional-pharmacological combinations--a novel approach to reducing colon cancer incidence. Dans cette étude le nombre d'ACF par côlon n'est pas disponible, nous avons par contre le nombre d'ACF par côlon proximal et distal. Faire l'addition des deux n'est pas juste d'un point de vue statistique. Cependant l'effet standardisé est très similaire entre les deux groupes. Nous avons arbitrairement décidé d'inclure les valeurs correspondant au nombre d'ACF par côlon proximal à l'endpoint « nombre d'ACF par côlon ».

Jacoby 2000 : The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. Après une comparaison des différents essais pour les endpoints nombre de tumeurs par intestin grêle (portion proximal / médial / distal) à l'aide du logiciel Revman, nous avons vu que les effets traitements sont à peu près identiques pour les trois endpoints. Nous avons donc choisi, d'assimiler l'endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle (portion médial) à l'endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle, afin d'incorporer ces essais à la méta-analyse.

4.4. Composition des aliments utilisés

Rat and mouse n°1 maintenance : protéines 16%, lipides 3%, fibres 5.2%, glucides (hors fibres) 68.5%, cendres 6.7%. [163]

AIN 93 G : caséine 20%, dextrine d'amidon de maïs 13.2%, saccharose 10%, amidon de maïs 39.7%, fibres 5 %, huile de soja 7%, minéraux 3.5%, L-cystine 0.3%, vitamines 1%, choline bitartrate 0.25%, tert-butylhydroquinone 0.0014%. [164, 165]

AIN 93 G modifié : protéine 22%, huile de soja 15%, cellulose 5% [131]

AIN 76 A : caséine 20%, saccharose 50%, amidon de maïs 15%, fibres 5 %, huile de maïs 5%, minéraux 3.5%, DL-méthionine 0.3%, vitamines 1%, choline bitartrate 0.2%. [166, 167, 168]

AIN 76 A modifié : caséine 20%, dextrose 13%, amidon de maïs 52%, fibres 5 %, huile de maïs 5%, minéraux 3.5%, DL-méthionine 0.3%, vitamines 1%, choline bitartrate 0.2%. [109, 114, 169, 170]

AIN 76A (4% huile d'olive/4% huile de soja) : caséine 18%, saccharose 38%, amidon de maïs 33.95%, fibres 2%, huile (de soja ou d'olive) 4%, minéraux 3.5%, DL-méthionine 0.3%, vitamines 0.25%, choline chlorure 0.67%. [137]

AIN 76A (15% huile d'olive/15% huile de soja) : caséine 18%, saccharose 30.5%, amidon de maïs 30%, fibres 2%, huile (de soja ou d'olive) 15%, minéraux 3.9%, DL-méthionine 0.34 %, vitamines 0.28%, choline chlorure 0.67%. [137]

AIN diet modifié : caséine 20%, saccharose 20%, amidon de maïs 30.78%, fibres 5%, huile de tournesol 19%, minéraux 3.5%, CaHPO₄ 0.42%, vitamines : 1%, choline bitartrate 0.2%. [171]

Laboratory autoclavable rodent diet 5010 (Purina 5010) : protéines 24.6%, lipides 4.8% - 5.5%, fibres 4.1%, glucides (hors fibres) 50.1%, cendres 6.2%. [172]

Clark King GR2⁺ : hydrate de carbone 53%, protéines 20%, lipides 3.9%. [173]

US 17 : caséine 22.9%, L-cystine 0.3%, amidon de maïs 27.4%, maltodextrine 8.6%, saccharose 11.4%, cellulose 5.7%, beurre de cacao 4.3%, huile de palme 6%, huile de carthame 3.3%, huile de lin 0.5%, huile de tournesol 3.1%, sels 1.1%, carbonate de calcium 0.6%, phosphate bicalcique 1.5%, citrate de potassium 1.9%, vitamines 1.1% choline bitartrate 0.2%, tocopherol acetate 0.015%, tert-butylhydroquinone 0.003%. [122]

LM-485 : protéines 19.1%, lipides 5.8%, fibres insolubles 13.7%, hydrates de carbone (hors fibres insolubles) 44.3%, cendres 6.1%. [174]

CE-2 : protéines 27.3%, lipides 5%, fibres 4.5%, hydrates de carbone (hors fibres insolubles) 56%, cendres 7.2%. [175]

HFLM diet : caséine 23.5%, amidon de maïs 35.7%, dextrose 9.02%, DL-méthionine 0.35%, cellulose 5.9%, lipide (sans huile de poisson) 20%, vitamines 1.18%, minéraux 4.11%, choline bitartrate 0.24%. [152]

HFFO diet : caséine 23.5%, amidon de maïs 35.7%, dextrose 9.02%, DL-méthionine 0.35%, cellulose 5.9%, lipide (sans huile de poisson) 10%, huile de poisson 10%, vitamines 1.18%, minéraux 4.11%, choline bitartrate 0.24%. [152]

Teklad 8604 chow : protéines 24.3%, lipides 4.7%, hydrates de carbonnes 40.2%, fibres 16.4%, cendres 7.4% [176]

Chapitre III

Réalisation de la méta-analyse

1. Avant propos

1.1. Logiciel utilisé

Le logiciel Revman 5.1 a été utilisé pour cette méta-analyse. Il a été élaboré par le Cochrane Collaboration Center et est disponible sur le site <http://ims.cochrane.org/RevMan>.

1.2. Données utilisées

1.2.1. Données binaires

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

Afin de comparer ces résultats, ils seront exprimés par le risque relatif.

1.2.2. Données continues

Ici seront traitées les études exprimant leurs résultats par le nombre de tumeurs ou d'ACF, qui seront considérées comme des données continues, bien qu'étant en réalité des données discontinues (le résultat étant un nombre décimal positif).

Les résultats seront traduits par l'effet standardisé qui correspond par définition, à la différence des moyennes observées sur l'écart type commun aux deux groupes (groupe expérimental et contrôle). Dans le logiciel Revman l'effet standardisé est noté SMD : Standardised Means Difference. Son utilisation, s'oppose à l'utilisation de la différence de moyenne (Weighted Means Difference, notée WMD). Nous avons choisi d'utiliser l'effet standardisé, car il permet de gommer certaines différences dans les résultats, inhérentes au protocole de l'étude. On peut ainsi comparer des résultats exprimés par le nombre de cryptes aberrantes ou de foyers de cryptes aberrantes par cm², avec d'autres exprimés par ce même nombre mais sur toute la longueur d'un côlon (qui elle-même varie d'un individu à l'autre).

1.3. Groupes de méta-analyse

Les résultats extraits, ont été rangés dans différents groupes, chacun donnant lieu à une méta-analyse propre, tout d'abord globale puis en sous-groupes.

Nous avons décidé de traiter séparément les données provenant de modèles animaux « tumeurs chimio-induites » et « tumeurs spontanées, rongeurs mutants ». Ces deux groupes ont par la suite été divisés en plusieurs autres en fonction des endpoints considérés. Ces derniers étant eux mêmes choisis en fonction du nombre de données qu'ils incluaient et de leur pertinence.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Tumeurs chimio induites :<ul style="list-style-type: none">- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.- Nombre de tumeurs par côlon.- Nombre d'ACF par côlon.- Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par côlon. | <ul style="list-style-type: none">• Tumeurs spontanées, rongeurs mutants :<ul style="list-style-type: none">- Nombre de tumeurs par intestin.- Nombre de tumeurs par intestin grêle.- Nombre de tumeurs par côlon.- Nombre de tumeurs par iléon. |
|---|---|

1.4. Modèles fixe et aléatoire, résultats exprimés par Revman 5.1 [105, 177, 178]

Les données incorporées dans cette méta-analyse sont soit binaires (exprimées en risque relatif) soit continues (exprimées en effet standardisé). Revman 5.1 va pour chaque groupe étudié, permettre de combiner les résultats de chaque essai, pour donner l'estimation de l'effet traitement.

Pour cette comparaison, nous estimerons à priori que le modèle peut répondre à un modèle fixe. En effet dans ce cas l'estimation de l'effet traitement est plus précise. Cependant son utilisation n'est possible que si le test d'hétérogénéité le permet.

Revman 5.1 associe le test d'hétérogénéité I^2 . Ce test permet d'évaluer si toutes les expériences comparées évaluent le même effet traitement ou non. Ce test est lié au test d'hétérogénéité Q présenté précédemment (cf. 2^o partie ; Chapitre 1 ; Techniques statistiques). Une valeur $I^2 < 0,25$ indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur $> 0,5$ une hétérogénéité importante. A cette valeur de I^2 est associée la probabilité p de rejeter H_0 à tort (H_0 étant l'homogénéité entre les essais comparés). Si p est supérieur au risque α fixé (probabilité de rejeter H_0 à tort), alors le test n'est pas concluant (la différence n'est pas significative). Dans ce cas on estime qu'il y a homogénéité entre les essais comparés (H_0 du test). Nous fixerons $\alpha = 5\%$

→ si $p > 0.05$, homogénéité entre les essais

Face à une hétérogénéité, l'estimation de l'effet traitement du groupe étudié peut être réalisé par l'utilisation du modèle aléatoire. L'hétérogénéité peut également amener à réaliser des analyses en sous-groupes ou à réévaluer les études intégrées, à la recherche de facteurs de variations non suspectés au départ.

A noter que lors d'analyse en sous-groupes un test d'hétérogénéité est également associé. Cela permet de déterminer si l'estimation de l'effet traitement prend des valeurs différentes en fonction des groupes. Ce test est ici valable pour un modèle fixe ou continu.

Chaque estimation est donnée avec un intervalle de confiance à 95% et un test d'association Z (cf. 2^o partie ; Chapitre 1 ; Techniques statistiques). Ce test a pour but de déterminer l'existence ou non d'un effet traitement. Comme précédemment, si p est supérieur au risque α fixé, alors le test n'est pas concluant. Dans ce cas on conclue à une absence d'effet traitement (H_0 du test). Nous fixerons $\alpha = 5\%$.

→ si $p < 0.05$, effet traitement statistiquement significatif

1.5. Interprétation des résultats [103, 104, 105]

1.5.1. La puissance statistique

La puissance statistique d'un essai clinique est son aptitude (en termes de probabilité) d'obtenir un résultat statistiquement significatif si le traitement est réellement efficace. Plus l'essai est puissant, plus la probabilité de mettre en évidence un effet statistiquement significatif, est grande.

Cette dernière dépend notamment de la taille de l'amplitude de l'effet à mettre en évidence, du nombre de sujets et du risque de base (risque sans traitement).

- La taille de l'effet à mettre en évidence est le paramètre qui conditionne en premier la puissance d'un essai. Plus l'effet du traitement est faible, plus il faut une forte

puissance statistique pour le mettre en évidence. Toutefois ce paramètre n'est pas contrôlable, puisqu'il constitue une caractéristique du traitement étudié.

- Plus le nombre de patients est important plus l'essai est puissant. Lorsque l'effet recherché est petit, il est nécessaire d'inclure un grand nombre de patients. Par contre un effectif plus faible est suffisant pour mettre en évidence des effets conséquents.
- La fréquence de base des événements (le risque de base) est un autre paramètre qui conditionne la puissance d'un essai. Il faut plus de puissance pour mettre en évidence un même effet sur un événement rare que sur un événement fréquent.

1.5.2. Homogénéité des groupes testés

Cette notion est également importante. En effet comme nous l'avons vu, le modèle fixe ne peut être utilisé que si les essais comparés sont homogènes. Face à une hétérogénéité, le modèle aléatoire s'impose. Le problème de ce modèle, est qu'il donne une estimation de l'effet traitement plus large et donc une perte de précision. Cette dernière, peut dans certains cas, masquer un effet traitement ou bien une différence de réponse au traitement entre deux sous-groupes.

2. Sulindac

2.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants

2.1.1. Méta-analyse globale

2.1.1.a. Nombre de tumeurs par intestin

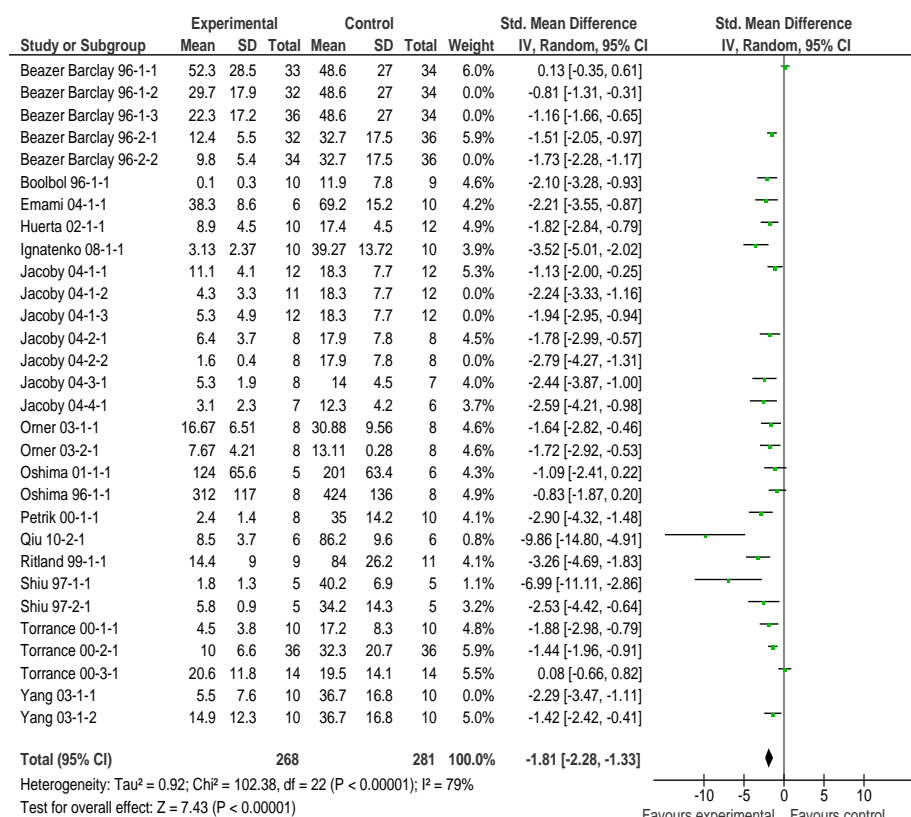


Figure 14 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint : nombre de tumeurs par intestin, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=79%$; $p < 0.00001$).

Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet traitement standardisé est de -1.81 [-2.28,-1.33]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p < 0,00001$).

2.1.1.b. Nombre de tumeurs par intestin grêle

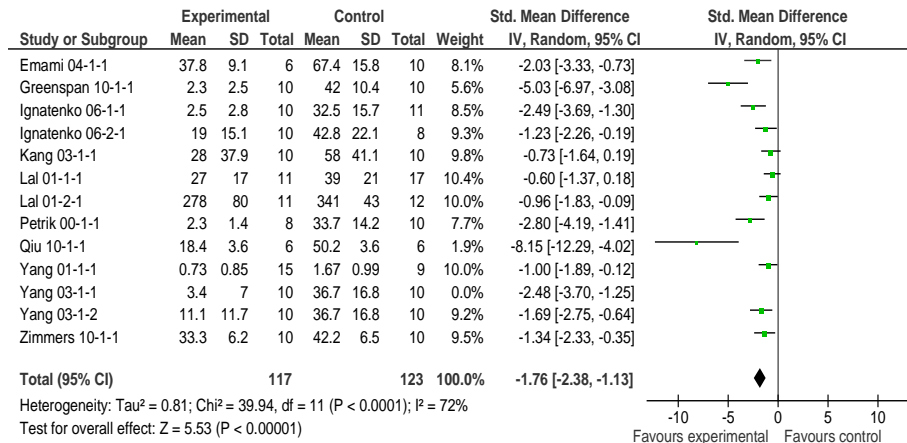


Figure 15 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint : nombre de tumeurs par intestin grêle, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=72%$; $p < 0.0001$).

Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet traitement standardisé est de -1.76 [-2.38,-1.13]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p < 0,00001$).

2.1.1.c. Nombre de tumeurs par côlon

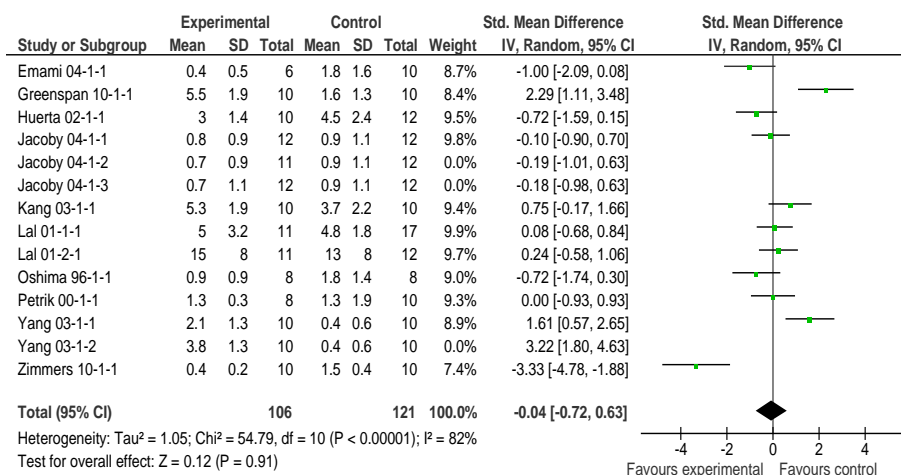


Figure 16 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint : nombre de tumeurs par côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=82%$; $p < 0.00001$).

Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet traitement standardisé est de -0.04 [-0.72,0.63]. Le test d'association témoigne d'un effet non significatif (p = 0,91).

2.1.1.d. Nombre de tumeurs par iléon

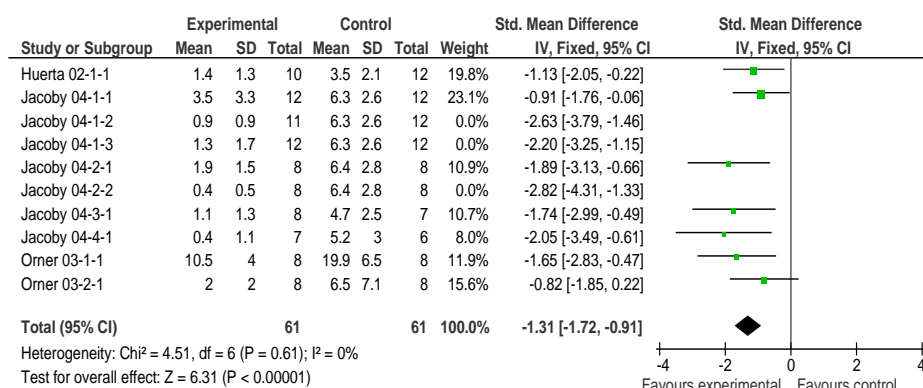


Figure 17 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac, endpoint : nombre de tumeurs par iléon, modèle fixe

L'utilisation du modèle fixe est validée, au vu du test d'hétérogénéité (I²=0% ; p = 0.61). L'estimation de l'effet traitement standardisé est de -1.31 [-1.72,-0.91]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p < 0.00001).

2.1.2. Méta-analyse en sous-groupes

2.1.2.a. Modèle animal

Nous avons décidé de comparer les 3 sous-groupes suivants : Souris Min ; Souris présentant une mutation du gène APC autre que celle des souris Min ; Souris présentant une mutation du gène APC + une mutation d'un autre gène (P 53, MSH2 ...).

Voici les résultats obtenus :

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I² (P)	
					I²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Nombre de tumeurs par intestin	Min Mice	21	255	267	80%	< 0.00001	-1.30 [-1.51, -1.10]	-1.91 [-2.42, -1.39]	< 0.00001	< 0.00001	0% (0.39)	74.5% (0.048)
	Autre mutation gène APC	2	13	14	0%	0.76	-0.93 [-1.75, -0.12]	-0.93 [-1.75, -0.12]	0.02	0.02		
Nombre de tumeurs par intestin grêle	Min Mice	9	80	85	74%	0.0002	-1.80 [-2.20, -1.39]	-2.21 [-3.04, -1.38]	< 0.00001	< 0.00001	78.3% (0.010)	75.4% (0.02)
	Autre mutation gène APC	1	15	9	Non applicable		-1.00 [-1.89, -0.12]	-1.00 [-1.89, -0.12]	0.03	0.03		
	Mutation gène APC + autre gène muté	2	22	29	0%	0.54	-0.76 [-1.34, -0.18]	-0.76 [-1.34, -0.18]	0.01	0.01		
Nombre de tumeurs par colon	Min Mice	8	76	84	87	< 0.00001	0.06 [-0.29, 0.41]	-0.02 [-0.99, 0.94]	0.73	0.96	13.2% (0.32)	8.4% (0.34)
	Autre mutation gène APC	1	8	8	Non applicable		-0.72 [-1.74, 0.30]	-0.72 [-1.74, 0.30]	0.17	0.17		
	Mutation gène APC + autre gène muté	2	22	29	0	0.78	0.15 [-0.40, 0.71]	0.15 [-0.40, 0.71]	0.54	0.54		

Tableau 5 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)

rq : Les études se rapportant à l'endpoint « nombre de tumeurs par iléon » utilisent toutes le modèle animal : Souris Min. Elles n'apparaissent donc pas dans cette analyse en sous-groupes.

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (1 ; 2 ; 3) / Résultats de la méta-analyse.

Interprétation :

Le modèle fixe est validé pour trois sous-groupes :

- autre mutation du gène APC / nombre de tumeurs par intestin.
- mutation gène APC + autre mutation du gène APC / nombre de tumeurs par intestin grêle et nombre de tumeurs par côlon.

En ce qui concerne les effets mesurés, nous observons :

Un effet traitement protecteur statistiquement significatif :

- Min mice/ nombre de tumeurs par intestin, intestin grêle.
- Autre mutation du gène APC / nombre de tumeurs par intestin, intestin grêle.
- Mutation du gène APC + autre gène muté / nombre de tumeurs par intestin grêle.

Un effet non significatif :

- Min mice / nombre de tumeurs par côlon.
- Autre mutation du gène APC / nombre de tumeurs par côlon.
- Mutation du gène APC + autre gène muté / nombre de tumeurs par côlon.

Nous retrouvons, ici, l'absence d'effet du sulindac sur le nombre de tumeurs dans le côlon (tous sous-groupes confondus), et son effet protecteur au niveau des endpoints intestin et intestin grêle. Cet effet protecteur est retrouvé de manière statistiquement significative pour tous les modèles animaux.

La comparaison entre les différents sous-groupes est délicate étant donné qu'excepté pour le sous-groupe « Min mice », les autres ne comptent que peu d'études. Toutefois en comparant les tests d'hétérogénéité entre les sous-groupes (modèle aléatoire), on s'aperçoit que l'effet du sulindac est homogène dans les trois sous-groupes pour l'endpoint nombre de tumeurs par côlon, ce qui est compréhensible car le sulindac ne semble pas avoir d'effet sur cette zone du tube digestif.

		Test d'hétérogénéité	
		I ²	P
Nombre de tumeurs par intestin	Min Mice / Autre mutation gène APC	74.5%	0.048
	Autre mutation gène APC / Mutation gène APC + autre gène muté	0.0%	0.64
Nombre de tumeurs par intestin grêle	Min Mice / Autre mutation gène APC	73.7%	0.051
	Min Mice / Mutation gène APC + autre gène muté	87.4%	0.005
	Autre mutation gène APC / Mutation gène APC + autre gène muté	0.0%	0.64
Nombre de tumeurs par colon	Min Mice / Autre mutation gène APC	0.0%	0.33
	Min Mice / Mutation gène APC + autre gène muté	0.0%	0.75
	Autre mutation gène APC / Mutation gène APC + autre gène muté	54.2%	0.14

Tableau 6 : Tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire) entre les sous-groupes « modèle animal » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)

Au vu des tests d'hétérogénéité entre les sous-groupes pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin grêle », une différence de réponse est mise en évidence entre les sous-groupes

« Min Mice » et « Mutation gène APC + autre gène muté ». L'effet protecteur du sulindac étant plus marqué chez les souris Min Mice.

On retrouve également une hétérogénéité limitée pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin » avec là aussi un effet du sulindac plus marqué chez les souris Min Mice.

2.1.2.b. Durée d'exposition au sulindac

Nous avons décidé de comparer les 3 sous-groupes suivants : durée d'exposition au sulindac inférieure ou égale à 4 semaines ; durée d'exposition au sulindac comprise entre 7 et 10 semaines (bornes comprises) ; et durée d'exposition au sulindac strictement supérieure à 10 semaines. A noter qu'aucun essai n'utilise des périodes d'exposition entre 4 et 7 semaines (bornes exclues).

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Nombre de tumeurs par intestin	< ou = à 4 semaines	2	10	10	73%	0.054	-3.30 [-5.02, -1.59]	-4.37 [-8.66, -0.07]	0.0002	0.047	86.2% (0.0007)	66% (0.053)
	[7 ; 10] semaines	15	209	218	75%	< 0.00001	-1.08 [-1.30, -0.87]	-1.36 [-1.83, -0.90]	< 0.00001	< 0.00001		
	> 10 semaines	7	85	87	78%	0.0001	-1.76 [-2.14, -1.37]	-2.55 [-3.58, -1.52]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre de tumeurs par intestin grêle	< ou = à 4 semaines	2	17	18	91%	0.0009	-1.26 [-2.12, -0.41]	-4.26 [-11.29, 2.77]	0.004	0.23	0% (0.67)	0% (0.63)
	[7 ; 10] semaines	5	46	50	75%	0.003	-1.58 [-2.08, -1.08]	-1.93 [-2.98, -0.88]	< 0.00001	0.003		
	> 10 semaines	5	54	55	66%	0.02	-1.30 [-1.74, -0.86]	-1.50 [-2.29, -0.71]	< 0.00001	0.0002		
Nombre de tumeurs par colon	< ou = à 4 semaines	1	11	12	Non applicable		0.24 [-0.58, 1.06]	0.24 [-0.58, 1.06]	0.57	0.57	0% (0.84)	0% (0.86)
	[7 ; 10] semaines	8	76	82	87%	< 0.00001	-0.02 [-0.38, 0.33]	-0.12 [-1.12, 0.88]	0.89	0.82		
	> 10 semaines	2	19	27	0%	0.9	0.05 [-0.54, 0.64]	0.05 [-0.54, 0.64]	0.87	0.87		
Nombre de tumeurs par iléon	[7 ; 10] semaines	5	45	45	0%	0.51	-1.37 [-1.85, -0.89]	-1.37 [-1.85, -0.89]	< 0.00001	< 0.00001	0% (0.68)	0% (0.70)
	> 10 semaines	2	16	16	7%	0.3	-1.18 [-1.95, -0.40]	-1.18 [-1.99, -0.37]	0.003	0.004		

Tableau 7 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au sulindac » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (4 ; 5 ; 6 ; 7) / Résultats de la méta-analyse.

Interprétation :

Le modèle fixe est validé pour les sous-groupes suivants : (nombre de tumeurs par intestin / exposition ≤ à 4 semaines ; nombre de tumeurs par côlon / exposition > 10 semaines ; nombre de tumeurs par iléon / durée d'exposition [7 ; 10] semaines et > 10 semaines).

Pour le sous-groupe « durée d'exposition inférieure à 4 semaines », le nombre d'étude disponible est très réduit. Cependant un effet traitement (protecteur), statistiquement significatif, est trouvé pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin ». Par contre pour l'endpoint « nombre de tumeur par intestin grêle », l'effet traitement est non significatif. Toutefois cette dernière conclusion est à modérer étant donné le faible nombre d'étude dans ce sous-groupe associé à des intervalles de confiance très larges. De plus pour cet endpoint, nous pouvons voir, au vu du test d'hétérogénéité, que la réponse au sulindac est comparable pour tous les sous-groupes. Or excepté le sous-groupe « exposition ≤ à 4 semaines », les deux autres témoignent un effet statistiquement significatif. Cela appuie l'hypothèse que l'absence d'effet traitement significatif, pour le sous-groupe « exposition ≤ à 4 semaines », est due à une puissance statistique trop faible (seulement 2 essais pour ce sous-groupe).

Pour les autres sous-groupes nous retrouvons un effet protecteur statistiquement significatif pour le nombre de tumeurs par intestin, intestin grêle et iléon. L'absence d'effet traitement est retrouvée pour le côlon.

Voici les tests d'hétérogénéité pour les seuls sous-groupes : exposition [7 ; 10] semaines ; exposition > 10 semaines. (Modèle aléatoire pour intestin et intestin grêle ; Modèle fixe pour iléon).

- Nombre de tumeurs par intestin : $I^2 = 76.6\%$, $p = 0.04$
- Nombre de tumeurs par intestin grêle : $I^2 = 0\%$, $p = 0.52$
- Nombre de tumeurs par iléon : $I^2 = 0\%$, $p = 0.68$

Nous avons donc une différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes vis-à-vis de l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin ».

→ L'effet protecteur du sulindac, vis-à-vis du nombre de tumeurs par intestin, est donc de manière statistiquement significative plus marqué avec une exposition supérieur à 10 semaines qu'avec une exposition comprise entre 7 et 10 semaines.

2.1.2.c. Dose de sulindac

Le sulindac est toujours administré par voie orale, que ce soit par gavage, dans l'alimentation ou dans l'eau de boisson. Les données concernant les doses de sulindac correspondent soit à sa concentration dans l'eau ou l'aliment en ppm (partie par million), soit à la dose prise par la souris. Plusieurs études donnent la concentration de sulindac dans l'aliment ou dans l'eau, associée à la dose correspondante, prise par la souris (groupe tumeurs spontanées ou tumeurs chimio-induites). Nous avons donc fait la moyenne de ces correspondances afin d'évaluer pour chaque concentration de sulindac dans l'aliment ou l'eau, la dose prise par la souris. Cela amène aux correspondances suivantes : 1 ppm de sulindac dans l'eau → 0.23 mg/kg/j ; 1 ppm de sulindac dans l'alimentation → 0.17mg/kg/j.

Nous avons décidé de comparer les 2 sous-groupes suivants : dose < 30 mg/kg/jour et dose > 30 mg/kg/jour, voici les résultats :

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I^2 (P)	
					I^2	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Nombre de tumeurs par intestin	< 30 mg/kg/jour	13	168	167	83%	< 0.00001	-0.99 [-1.23, -0.74]	-1.58 [-2.24, -0.92]	< 0.00001	< 0.00001	94.7% (<0.0001)	21.7% (0.26)
	> 30 mg/kg/jour	11	111	126	40%	0.08	-1.89 [-2.22, -1.56]	-2.05 [-2.52, -1.58]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre de tumeurs par intestin grêle	< 30 mg/kg/jour	5	48	54	78%	0.001	-1.20 [-1.67, -0.74]	-1.66 [-2.75, -0.57]	< 0.00001	0.003	22.2% (0.26)	0% (0.77)
	> 30 mg/kg/jour	7	69	69	71%	0.002	-1.56 [-1.98, -1.15]	-1.86 [-2.66, -1.06]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre de tumeurs par colon	< 30 mg/kg/jour	4	42	49	0%	0.52	-0.06 [-0.48, 0.36]	-0.06 [-0.48, 0.36]	0.78	0.78	0% (0.71)	0% (0.97)
	> 30 mg/kg/jour	8	75	84	87%	< 0.00001	0.04 [-0.31, 0.40]	-0.04 [-1.01, 0.94]	0.8	0.94		
Nombre de tumeurs par iléon	< 30 mg/kg/jour	6	51	49	0%	0.5	-1.36 [-1.81, -0.90]	-1.36 [-1.81, -0.90]	< 0.00001	< 0.00001	0% 0.43)	0% (0.54)
	> 30 mg/kg/jour	2	21	24	74%	0.049	-1.70 [-2.42, -0.98]	-1.83 [-3.30, -0.37]	< 0.00001	< 0.00001		

Tableau 8 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de sulindac » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (8 ; 9 ; 10 ; 11) / Résultats de la méta-analyse.

Interprétation :

Le modèle fixe peut être maintenu pour les sous-groupes suivants :

- < 30 mg/kg/jour ; nombre de tumeurs par côlon et par iléon.
- > 30 mg/kg/jour ; nombre de tumeurs par intestin.

Nous retrouvons pour les deux sous-groupes, l'effet protecteur du sulindac sur le nombre de tumeurs dans l'intestin, l'intestin grêle et l'iléon, et ceci de manière statistiquement significative. Cet effet n'est pas retrouvé pour le côlon.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes de dose de sulindac utilisés.

2.2. Tumeurs chimio-induites

2.2.1. Méta-analyse globale

2.2.1.a. Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon

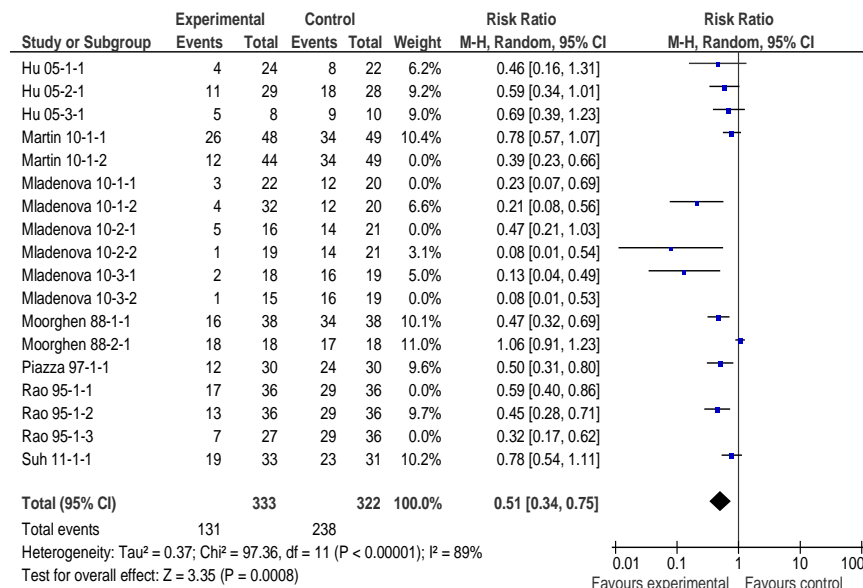


Figure 18 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac, endpoint : incidence de la survenue de tumeur dans le côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=89%$; $p < 0.00001$).

Avec le modèle aléatoire, l'estimation du risque relatif est de 0.51 [0.34,0.75]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p = 0,0008$).

2.2.1.b. Nombre de tumeurs par côlon

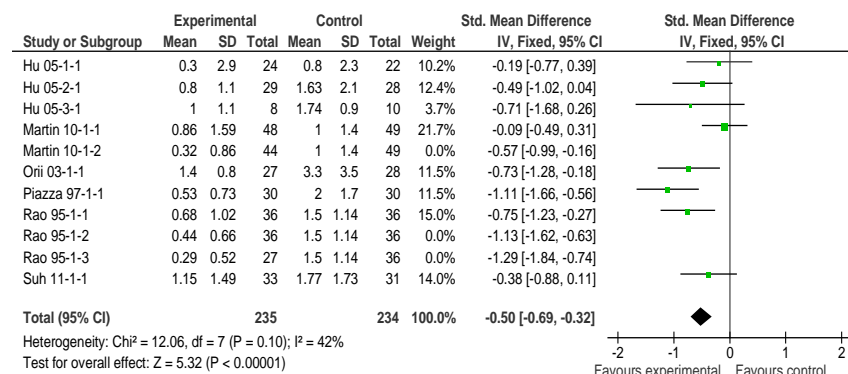


Figure 19 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac, endpoint : nombre de tumeurs par côlon, modèle fixe

L'utilisation du modèle fixe est validée, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=42\%$; $p = 0.10$). L'estimation de l'effet traitement standardisé est de $-0.50 [-0.69,-0.32]$. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p < 0.00001$).

2.2.1.c. Nombre d'ACF par côlon

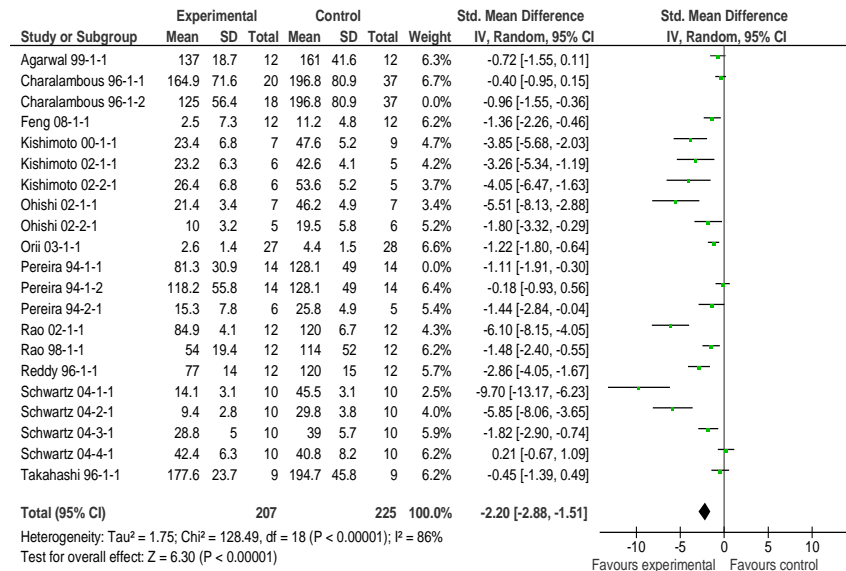


Figure 20 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac endpoint : nombre d'ACF par côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=86\%$; $p < 0.00001$).

Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet standardisé est de $-2.20 [-2.88,-1.51]$. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p < 0,00001$).

2.2.1.d. Nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon

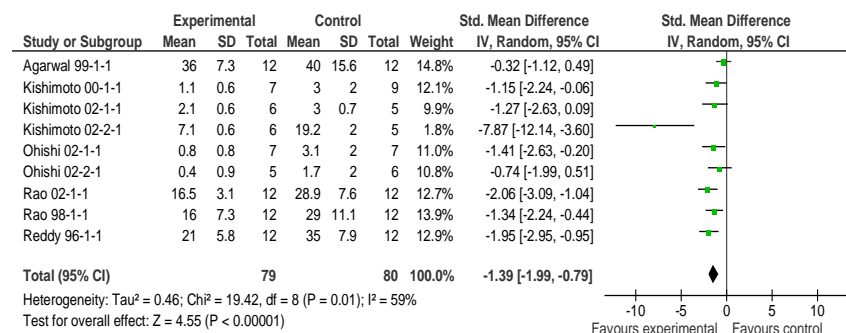


Figure 21 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, sulindac endpoint : nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=59\%$; $p = 0.01$).

Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet standardisé est de $-1.39 [-1.99,-0.79]$. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p < 0,00001$).

2.2.2 Méta-analyse en sous-groupes

2.2.2.a. Modèle animal

Nous avons décidé de comparer deux sous-groupes :

- Le sous-groupe « Rats » comprenant les Rats F344 et les Rats Sprague Dawley.
- Le sous-groupe « Souris » rassemblant les différentes souris utilisées possédant une mutation (P 53, MSH2) ou non.

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	Rats	4	147	146	50%	0.11	0.63 [0.52, 0.77]	0.63 [0.48, 0.84]	< 0.00001	0.001	75.8% (0.04)	13.9% (0.28)
	Souris	8	188	176	94%	< 0.00001	0.47 [0.38, 0.58]	0.39 [0.18, 0.89]	< 0.00001	0.02		
Nombre de tumeurs par colon	Rats	4	147	146	70%	0.02	-0.50 [-0.74, -0.27]	-0.56 [-1.00, -0.12]	< 0.0001	0.01	0% (1)	0% (0.83)
	Souris	4	88	88	0%	0.57	-0.50 [-0.80, -0.20]	-0.50 [-0.80, -0.20]	0.001	0.001		
Nombre d'ACF par colon	Rats	18	180	197	87%	< 0.00001	-1.20 [-1.45, -0.94]	-2.32 [-3.09, -1.56]	< 0.00001	< 0.00001	0% (0.94)	80.3% (0.02)
	Souris	1	27	28	Non applicable		-1.22 [-1.80, -0.64]	-1.22 [-1.80, -0.64]	< 0.0001	< 0.0001		

Tableau 10 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (12 ; 13 ; 14) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / Rats.
- Nombre de tumeurs par côlon / souris.

Par ailleurs, nous retrouvons un effet protecteur statistiquement significatif pour l'ensemble des sous-groupes, quelque soit l'endpoint considéré.

Pour la comparaison, entre le sous-groupe rats et souris, les tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire), montrent que l'effet traitement est comparable chez le rat et la souris, pour les endpoints « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » et « nombre de tumeurs par côlon ». Cette homogénéité n'est pas retrouvée pour l'endpoint « nombre d'ACF par côlon », où l'effet du sulindac semble plus marqué pour le sous-groupe « rats ». Toutefois cette conclusion est à modérer étant donné le faible nombre d'étude constituant le sous-groupe souris pour cet endpoint (1 seule étude).

2.2.2.b. Type de carcinogène

Sur l'ensemble des 34 essais correspondant au modèle « tumeurs chimio-induites », tous utilisent l'azoxyméthane (AOM) ou le 1,2-diméthylhydrazine (DMH). Seul un utilise le 3,2-diméthyl-4-aminobiphényl (DMABP).

Nous rappelons que le DMH est activé *in vivo* en AOM, nous n'avons donc pas considéré judicieux de comparer les deux sous-groupes « azoxyméthane » et « diméthylhydrazine ». De plus la formation d'un sous-groupe « 3,2-diméthyl-4-aminobiphényl », n'a pas été réalisée car seule une étude utilise ce carcinogène.

2.2.2.c. Dose de carcinogène

L'utilisation des carcinogènes varie en fonction de la dose administrée et du nombre d'administration. Pour réaliser une comparaison en fonction de la dose de carcinogène, nous avons décidé d'utiliser la dose cumulée de carcinogène reçue.

Nous allons ainsi comparer trois sous-groupes :

- dose cumulée ≤ 30 mg/kg (ce sous-groupe comprend : 14 essais utilisant 2 administrations à 15 mg/kg et 1 essai utilisant 1 administration à 30 mg/kg).
- dose cumulée] 30 ; 60] mg/kg (ce sous-groupe comprend : 11 essais utilisant 3 administrations à 15 mg/kg, 2 essais utilisant 2 administrations à 25 mg/kg et 3 essais utilisant 3 administrations à 20 mg/kg).
- dose cumulée ≥ 200 mg/kg (ce sous-groupe comprend : 1 essai utilisant 2 administrations à 100 mg/kg, 1 essai utilisant 17 administrations à 25 mg/kg et 1 essai utilisant 24 administrations à 25 mg/kg).

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	< ou = à 30 mg/kg	4	147	146	50%	0.11	0.63 [0.52, 0.77]	0.63 [0.48, 0.84]	< 0.00001	0.001	82.3% (0.004)	30.5% (0.24)
]30 ; 60] mg/kg	6	130	120	68%	0.008	0.34 [0.24, 0.48]	0.34 [0.18, 0.66]	< 0.00001	0.001		
	> ou = à 200 mg/kg	2	56	56	97%	< 0.00001	0.67 [0.54, 0.84]	0.71 [0.20, 2.58]	0.0005	0.6		
Nombre de tumeurs par colon	< ou = à 30 mg/kg	5	174	174	62%	0.03	-0.54 [-0.76, -0.32]	-0.59 [-0.94, -0.23]	< 0.00001	0.001	0% (0.53)	0% (0.48)
]30 ; 60] mg/kg	3	61	60	0%	0.6	-0.40 [-0.77, -0.04]	-0.40 [-0.77, -0.04]	0.03	0.03		
Nombre d'ACF par colon	< ou = à 30 mg/kg	8	104	104	83%	< 0.00001	-1.14 [-1.46, -0.83]	-1.54 [-2.35, -0.73]	< 0.00001	0.0002	0% (0.8)	42.5% (0.18)
]30 ; 60] mg/kg	6	51	69	86%	< 0.00001	-1.20 [-1.67, -0.74]	-2.95 [-4.70, -1.21]	< 0.00001	0.0009		
	> ou = à 200 mg/kg	5	52	52	92%	< 0.00001	-1.36 [-1.88, -0.83]	-3.13 [-5.20, -1.05]	< 0.00001	0.003		
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	< ou = à 30 mg/kg	4	48	48	68%	0.02	-1.28 [-1.74, -0.82]	-1.38 [-2.20, -0.55]	< 0.00001	0.001	0% (0.99)	0% (0.88)
]30 ; 60] mg/kg	5	31	32	60%	0.04	-1.28 [-1.88, -0.67]	-1.47 [-2.49, -0.45]	< 0.0001	0.005		

Tableau 11 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de carcinogène » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (15 ; 16 ; 17 ; 18) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants

- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / dose ≤ 30 mg/kg.
- Nombre de tumeurs par côlon / dose]30 ; 60] mg/kg.

Nous retrouvons, un effet statistiquement significatif pour l'ensemble des sous-groupes et endpoints excepté dans un cas, « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / dose ≥ 200 mg/kg ».

Notons que pour l'autre sous-groupe utilisant des doses ≥ 200 mg/kg (nombre d'ACF par côlon), l'effet est statistiquement significatif. Cette différence peut éventuellement être due à une plus faible puissance statistique pour le sous-groupe associé à l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon ». Deux éléments peuvent l'expliquer : le faible nombre d'essais incorporés (2 études) et une différence vis-à-vis du nombre d'évènements étudiés. En effet en regardant un côlon, l'incidence correspond à la présence ou non de tumeur, donc par sujet, on a 0 ou 1 évènement, alors que pour le nombre d'ACF, on peut en avoir des centaines par sujet.

Toutefois, on peut également réaliser l'hypothèse, qu'une augmentation des doses de carcinogène induit une diminution d'effet du sulindac, faisant que l'incidence de la survenue de tumeur dans le côlon soit la même avec ou sans traitement. Si c'est le cas on devrait retrouver une hétérogénéité de réponse au sulindac, entre les sous-groupes.

Pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon », voici les tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire) :

- dose \leq 30 mg/kg / dose]30 ; 60] mg/kg : $I^2 = 64\%$ ($p = 0.10$).
- dose \leq 30 mg/kg / dose \geq 200 mg/kg : $I^2 = 0\%$ ($p = 0.86$).
- dose]30 ; 60] mg/kg / dose \geq 200 mg/kg : $I^2 = 0\%$ ($p = 0.33$).

D'après ces tests, il semble que tous les sous-groupes ont une réponse comparable face au sulindac, quelque soit la dose de carcinogène utilisée. Cette donnée, nous oriente davantage vers l'hypothèse que l'absence d'effet traitement significatif pour le sous-groupe « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / dose \geq 200 mg/kg » serait due à un problème de puissance du test.

En ce qui concerne les autres endpoints, les tests d'hétérogénéité montrent que tous les sous-groupes ont une réponse comparable quelque soit les doses de carcinogène utilisée.

Remarque : test d'hétérogénéité pour l'endpoint nombre d'ACF par côlon (modèle aléatoire)

- dose \leq 30 mg/kg / dose]30 ; 60] mg/kg : $I^2 = 51.6\%$ ($p = 0.15$).
- dose \leq 30 mg/kg / dose \geq 200 mg/kg : $I^2 = 48.6\%$ ($p = 0.16$).
- dose]30 ; 60] mg/kg / dose \geq 200 mg/kg : $I^2 = 0\%$ ($p = 0.9$).

2.2.2.d. Voie d'administration du carcinogène

Ici seront comparées les différentes voies utilisées pour l'administration du carcinogène : sous cutanée, per os et intra péritonéale.

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	Sous cutanée	6	203	202	90%	< 0.00001	0.64 [0.55, 0.75]	0.65 [0.43, 0.99]	< 0.00001	0.04	0% (0.64)	0% (0.83)
	Intra péritonéale	3	61	60	0%	0.76	0.58 [0.39, 0.86]	0.61 [0.42, 0.88]	0.007	0.009		
Nombre de tumeurs par colon	Sous cutanée	4	147	146	70%	0.02	-0.50 [-0.74, -0.27]	-0.56 [-1.00, -0.12]	< 0.0001	0.01	0% (1)	0% (0.83)
	Intra péritonéale	4	88	88	0%	0.57	-0.50 [-0.80, -0.20]	-0.50 [-0.80, -0.20]	0.001	0.001		
Nombre d'ACF par colon	Sous cutanée	17	160	160	86%	< 0.00001	-1.42 [-1.71, -1.13]	-2.51 [-3.35, -1.67]	< 0.00001	< 0.00001	88.3% (0.0002)	80.5% (0.006)
	Per os	1	20	37	Non applicable		-0.40 [-0.95, 0.15]	-0.40 [-0.95, 0.15]	0.15	0.15		
	Intra péritonéale	1	27	28	Non applicable		-1.22 [-1.80, -0.64]	-1.22 [-1.80, -0.64]	< 0.0001	< 0.0001		

Tableau 12 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « voie d'administration du carcinogène » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (19 ; 20 ; 21) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- Intra péritonéale / endpoints « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » et « nombre de tumeurs par côlon ».

Pour les endpoints « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » et « nombre de tumeurs par côlon », on observe un effet protecteur statistiquement significatif pour tous les

sous-groupes et les tests d'hétérogénéité associés montre que la réponse au sulindac est comparable pour les voies « sous cutanée » et « intra péritonéale ».

Pour l'endpoint « nombre d'ACF par côlon », les sous-groupes « per os » et « intra péritonéale » ne sont composés que d'une seule étude chacun.

On observe un effet protecteur statistiquement significatif pour les sous-groupes « sous cutanée » et « intra péritonéale ».

Le sous-groupe per os ne présente pas d'effet traitement significatif.

Voici les tests d'hétérogénéité associés à cet endpoint (modèle aléatoire)

- Sous cutanée / Per os : $I^2 = 94.1\%$ ($p < 0.001$)
- Sous cutanée / Intra péritonéale : $I^2 = 83.7\%$ ($p = 0.01$)
- Per os / Intra péritonéale : $I^2 = 75.2\%$ ($p = 0.04$)

Ces tests suggèrent une réponse différente au sulindac, entre les différents sous-groupes (endpoint : nombre d'ACF par côlon).

2.2.2.e. Durée d'exposition au sulindac

Nous allons comparer 4 sous-groupes :

- durée d'exposition ≤ 5 semaines.
- durée d'exposition [9 ; 12] semaines.
- durée d'exposition [22 ; 24] semaines.
- durée d'exposition ≥ 30 semaines.

rq : tous les essais sont compris dans ces 4 sous-groupes.

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I^2 (P)	
					I^2	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	[9 ; 12] semaines	1	18	18	Non applicable		1.06 [0.91, 1.23]	1.06 [0.91, 1.23]	0.47	0.47	95.8% (< 0.00001)	91.2% (< 0.0001)
	[22 ; 24] semaines	7	168	158	59%	0.02	0.38 [0.29, 0.49]	0.40 [0.25, 0.63]	< 0.00001	< 0.0001		
	> ou = à 30 semaines	4	147	146	50%	0.11	0.63 [0.52, 0.77]	0.63 [0.48, 0.84]	< 0.00001	0.001		
Nombre de tumeurs par colon	[9 ; 12] semaines	1	27	28	Non applicable		-0.73 [-1.28, -0.18]	-0.73 [-1.28, -0.18]	0.009	0.009	0% (0.62)	0% (0.60)
	[22 ; 24] semaines	3	61	60	0%	0.6	-0.40 [-0.77, -0.04]	-0.40 [-0.77, -0.04]	0.03	0.03		
	> ou = à 30 semaines	4	147	146	70%	0.02	-0.50 [-0.74, -0.27]	-0.56 [-1.00, -0.12]	< 0.0001	0.01		
Nombre d'ACF par colon	< ou = à 5 semaines	12	114	132	88%	< 0.00001	-0.94 [-1.25, -0.63]	-2.28 [-3.27, -1.28]	< 0.00001	< 0.00001	80.8% (0.005)	19.1% (0.29)
	[9 ; 12] semaines	6	87	88	83%	< 0.00001	-1.49 [-1.84, -1.13]	-1.97 [-2.90, -1.04]	< 0.00001	< 0.0001		
	> ou = à 30 semaines	1	6	5	Non applicable		-4.05 [-6.47, -1.63]	-4.05 [-6.47, -1.63]	0.001	0.001		
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	< ou = à 5 semaines	4	25	27	0%	0.89	-1.14 [-1.75, -0.53]	-1.14 [-1.75, -0.53]	0.0002	0.0002	78.6% (0.009)	78.6% (0.009)
	[9 ; 12] semaines	4	48	48	68%	0.03	-1.28 [-1.74, -0.82]	-1.38 [-2.20, -0.55]	< 0.00001	0.001		
	> ou = à 30 semaines	1	6	5	Non applicable		-7.87 [-12.14, -3.60]	-7.87 [-12.14, -3.60]	0.0003	0.0003		

Tableau 13 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au sulindac » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (22 ; 23 ; 24 ; 25) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- ≤ 5 semaines : nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon.
- [22 ; 24] semaines : nombre de tumeurs par côlon.
- ≥ 30 semaines : incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.

Un effet protecteur statistiquement significatif est observé pour tous les endpoints quelque soit la durée d'exposition au sulindac, excepté pour le couple : durée d'exposition [9 ; 12] semaines ; incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.

		Test d'hétérogénéité	
		I ²	P
Incidence tumeur colon	[9 ; 12] semaines / [22 ; 24] semaines	93.7%	< 0.0001
	[9 ; 12] semaines / > ou = à 30 semaines	90%	0.002
	[22 ; 24] semaines / > ou = à 30 semaines	65.5%	0.09
Nombre de tumeurs par colon	[9 ; 12] semaines / [22 ; 24] semaines	0%	0.33
	[9 ; 12] semaines / > ou = à 30 semaines	0%	0.63
	[22 ; 24] semaines / > ou = à 30 semaines	0%	0.59
Nombre d'ACF par colon	< ou = à 5 semaines / [9 ; 12] semaines	0%	0.66
	< ou = à 5 semaines / > ou = à 30 semaines	43.2%	0.18
	[9 ; 12] semaines / > ou = à 30 semaines	59.5%	0.12
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	< ou = à 5 semaines / [9 ; 12] semaines	0%	0.66
	< ou = à 5 semaines / > ou = à 30 semaines	89.3%	0.002
	[9 ; 12] semaines / > ou = à 30 semaines	88.3%	0.003

Tableau 14 : Tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire) entre les différents sous-groupes « durée d'exposition au sulindac » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

D'après ces tests d'hétérogénéité, nous observons des réponses au sulindac différentes pour :

- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon : différence entre une durée d'exposition [9 ; 12] semaines et les deux sous-groupes dont la durée d'exposition est supérieure ([22 ; 24], ≥ 30 semaines).
- Nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon : différence entre les sous-groupes de durée d'exposition ≤ 12 semaines et celui dont la durée d'exposition est ≥ 30 semaines.

Ainsi pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon », aucun effet du sulindac n'a été mis en évidence pour la durée d'exposition [9 ; 12] semaines. Ce résultat se retrouve avec les tests d'hétérogénéité qui montrent une différence de réponse entre cette durée d'exposition et les deux durées d'exposition plus importantes.

Pour l'endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon, on note que l'effet protecteur est statistiquement moins marqué pour les durées d'exposition ≤ 12 semaines par rapport à une durée d'exposition ≥ 30 semaines.

Ainsi ces résultats suggèrent qu'une augmentation de la durée d'exposition au sulindac, augmente son effet protecteur face à la cancérogenèse colorectale.

2.2.2.f. Moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation

Nous allons comparer 3 sous-groupes :

- administration pré initiation [-2 ; -1] semaines.
- administration post-initiation [0 ; 3] semaines.
- administration post-initiation différée [9 ; 18.5] semaines.

rq : tous les essais sont compris dans ces 3 sous-groupes

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	Pré initiation	8	214	205	68%	0.003	0.47 [0.38, 0.58]	0.44 [0.29, 0.68]	< 0.00001	0.0002	32.7% (0.23)	0% (0.63)
	Post initiation	3	101	99	51%	0.13	0.57 [0.45, 0.72]	0.58 [0.41, 0.80]	< 0.00001	0.001		
	Post initiation différée	2	45	54	98%	< 0.00001	0.63 [0.47, 0.83]	0.59 [0.05, 6.45]	0.001	0.66		
Nombre de tumeurs par colon	Pré initiation	5	145	145	25%	0.25	-0.38 [-0.61, -0.15]	-0.39 [-0.67, -0.12]	0.001	0.005	79.9% (0.007)	76.3% (0.01)
	Post initiation	3	90	89	47%	0.15	-0.72 [-1.02, -0.41]	-0.73 [-1.15, -0.31]	< 0.00001	0.0007		
	Post initiation différée	1	27	36	Non applicable		-1.29 [-1.84, -0.74]	-1.29 [-1.84, -0.74]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre d'ACF par colon	Pré initiation	7	80	79	84%	< 0.00001	-1.26 [-1.64, -0.89]	-1.79 [-2.78, -0.80]	< 0.00001	0.0004	0% (0.74)	0% (0.44)
	Post initiation	8	87	106	82%	< 0.00001	-1.11 [-1.45, -0.77]	-2.10 [-3.06, -1.14]	< 0.00001	< 0.0001		
	Post initiation différée	4	40	40	94%	< 0.00001	-1.35 [-1.99, -0.71]	-3.89 [-6.96, -0.81]	< 0.0001	0.01		
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	Pré initiation	4	48	48	68%	0.02	-1.28 [-1.74, -0.82]	-1.38 [-2.20, -0.55]	< 0.00001	0.001	0% (0.99)	0% (0.88)
	Post initiation	5	31	32	60%	0.04	-1.28 [-1.88, -0.67]	-1.47 [-2.49, -0.45]	< 0.0001	0.005		

Tableau 15 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (26 ; 27 ; 28 ; 29) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- incidence de la survenue de tumeur dans le côlon : post-initiation.
- nombre de tumeurs par côlon : pré et post-initiation.

L'effet protecteur du sulindac est retrouvé de manière statistiquement significative pour la majorité des sous-groupes. Seul le sous-groupe « post-initiation différée » présente une absence d'effet pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon ». Ce résultat est toutefois à modérer au vu du nombre restreint d'études incorporées et à l'intervalle de confiance très large de l'estimation.

Nous allons maintenant nous intéresser aux tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire, sauf pour l'endpoint nombre de tumeur par côlon).

		Test d'hétérogénéité	
		I ²	P
Incidence tumeur colon	Pré initiation / Post initiation	0%	0.34
	Pré initiation / Post initiation différée	0%	0.82
	Post initiation / Post initiation différée	0%	0.99
Nombre de tumeurs par colon	Pré initiation / Post initiation	90.6%	0.001
	Pré initiation / Post initiation différée	89.9%	0.002
	Post initiation / Post initiation différée	95.3%	<0.00001
Nombre d'ACF par colon	Pré initiation / Post initiation	0%	0.66
	Pré initiation / Post initiation différée	38.4%	0.2
	Post initiation / Post initiation différée	15.6%	0.28
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	Pré initiation / Post initiation	0%	0.88

Tableau 16 : Tests d'hétérogénéité entre les différents sous-groupes « moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Une hétérogénéité est mise en évidence entre les différents sous-groupes pour l'endpoint nombre de tumeurs par côlon. A noter que les comparaisons ont été faites avec le modèle fixe pour cet endpoint. On a donc, au vu des effets mesurés, une efficacité du sulindac sur le nombre de tumeur par côlon, plus marqué lorsque son administration a lieu en post-initiation, d'autant plus si elle est tardive, par rapport à une administration en pré initiation. Il serait intéressant de vérifier ce phénomène en s'assurant que les autres variables (durée du traitement et dose de sulindac) soient comparables dans les différents sous-groupes.

2.2.2.g. Dose de sulindac

Le sulindac est donné par voie orale, que ce soit par gavage, ou dans la nourriture. Nous avons utilisé les correspondances calculées précédemment sur le modèle «souris». En effet très peu de correspondance sont disponibles entre la dose de sulindac contenue dans l'alimentation et la dose effectivement prise par le rat.

Nous rappelons ces correspondances :

1 ppm de sulindac dans l'eau → 0.23 mg/kg/j

1 ppm de sulindac dans l'alimentation → 0.17mg/kg/j

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	< 30 mg/kg	8	229	232	90%	< 0.00001	0.60 [0.51, 0.70]	0.55 [0.35, 0.87]	< 0.00001	0.01	88.1% (0.004)	0% (0.38)
	> 30 mg/kg	8	193	186	52%	0.04	0.39 [0.30, 0.50]	0.43 [0.29, 0.63]	< 0.00001	< 0.0001		
Nombre de tumeurs par colon	< 30 mg/kg	3	117	116	53%	0.12	-0.37 [-0.63, -0.11]	-0.39 [-0.77, -0.01]	0.006	0.05	76.7% (0.04)	36.3% (0.21)
	> 30 mg/kg	5	127	126	52%	0.08	-0.75 [-1.01, -0.50]	-0.74 [-1.12, -0.35]	< 0.00001	0.0002		
Nombre d'ACF par colon	< 30 mg/kg	11	103	121	89%	< 0.00001	-1.16 [-1.51, -0.82]	-2.85 [-4.03, -1.68]	< 0.00001	< 0.00001	0% (0.77)	46.7% (0.17)
	> 30 mg/kg	7	77	76	85%	< 0.00001	-1.24 [-1.62, -0.86]	-1.76 [-2.79, -0.73]	< 0.00001	0.0008		
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	< 30 mg/kg	6	43	44	63%	0.02	-0.93 [-1.42, -0.45]	-1.19 [-2.05, -0.33]	0.0002	0.007	78.5% (0.03)	10.4% (0.29)
	> 30 mg/kg	3	36	36	0%	0.52	-1.75 [-2.31, -1.19]	-1.75 [-2.31, -1.19]	< 0.00001	< 0.00001		

Tableau 17 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose sulindac » (tumeurs chimio-induites, sulindac)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (30 ; 31 ; 32 ; 33) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- < 30 mg/kg et > 30 mg/kg / endpoints « nombre de tumeurs par côlon ».
- > 30 mg/kg / endpoint « nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon ».

Nous retrouvons un effet protecteur statistiquement significatif pour l'ensemble des sous-groupes et endpoints.

Une hétérogénéité entre les sous-groupes est trouvée pour l'endpoint « nombre de tumeurs par côlon », seul endpoint où le modèle fixe est validé. D'ailleurs pour ce même endpoint, en modèle aléatoire, nous aurions une homogénéité de réponse entre les deux sous-groupes.

Le modèle fixe étant validé pour cet endpoint, nous pouvons conclure à un effet protecteur plus important du sulindac à forte dose (> 30 mg/kg) qu'à faible dose (< 30 mg/kg), vis-à-vis de l'endpoint « nombre de tumeurs par côlon ».

3. Célécoxib

3.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants

3.1.1. Méta-analyse globale

3.1.1.a. Nombre de tumeurs par intestin

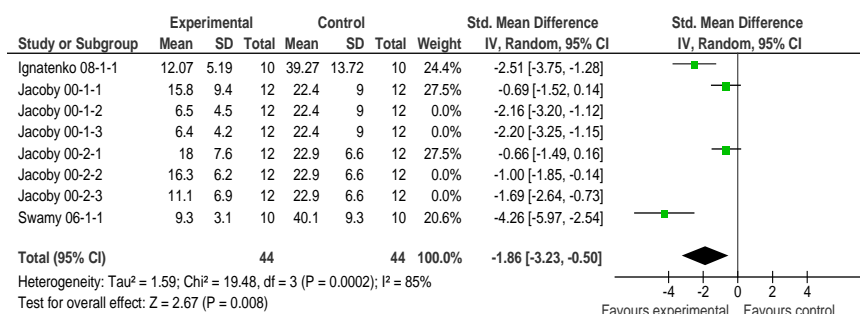


Figure 22 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib, endpoint : nombre de tumeurs par intestin, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité (I²=85% ; p = 0.0002). Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet traitement standardisé est de -1.86 [-3.23,-0.50]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p = 0,008).

3.1.1.b. Nombre de tumeurs par intestin grêle

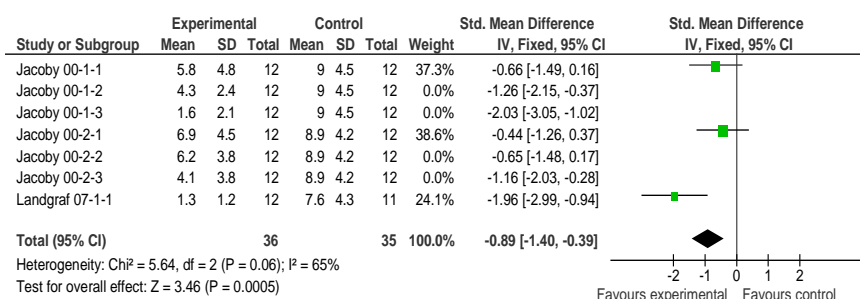


Figure 23 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib, endpoint : nombre de tumeurs par intestin grêle, modèle fixe

L'utilisation du modèle fixe est validée, au vu du test d'hétérogénéité (I²=65% ; p = 0.06). L'estimation de l'effet traitement standardisé est de -0.89 [-1.40,-0.39]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p = 0,0005).

3.1.1.c. Nombre de tumeurs par côlon

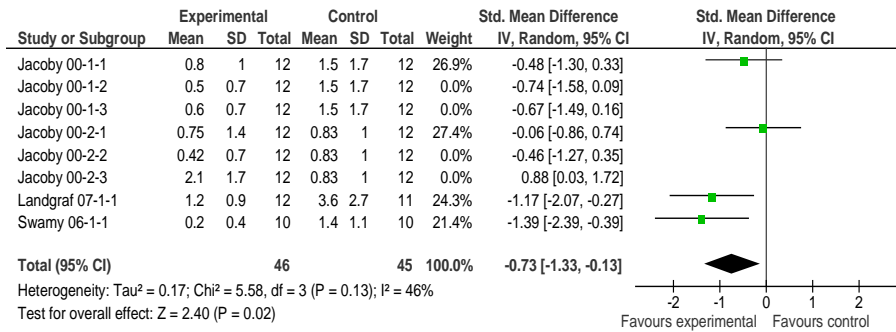


Figure 24 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib, endpoint : nombre de tumeurs par côlon, modèle fixe

L'utilisation du modèle fixe est validée, au vu du test d'hétérogénéité (I²=46% ; p = 0.13). Avec le modèle fixe, l'estimation de l'effet traitement standardisé est de -0.73 [-1.33,-0.13]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p = 0.02).

3.1.1.d. Nombre de tumeurs par iléon

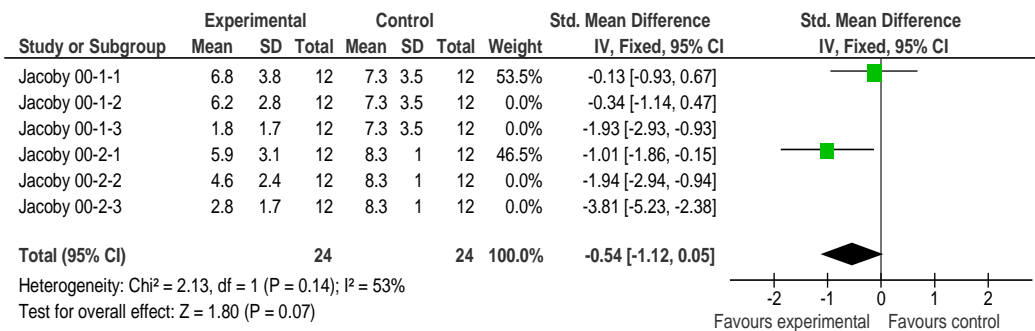


Figure 25 : Forest plot, tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célecoxib, endpoint : nombre de tumeur par iléon, modèle fixe

L'utilisation du modèle fixe est validée, au vu du test d'hétérogénéité (I²=53% ; p = 0.14). L'estimation de l'effet traitement standardisé est de -0.54 [-1.12,0.05]. Le test d'association montre un effet traitement non significatif (p = 0,07).

3.1.2. Méta-analyse en sous-groupes

3.1.2.a. Modèle animal

Nous avons décidé de comparer les 2 sous-groupes suivants : Souris Min et Rats F344 Pirc (mutation codon 1137 du gène APC). Seuls les endpoints « nombre de tumeurs par intestin grêle » et « nombre de tumeurs par côlon » permettent cette comparaison.

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Nombre de tumeurs par intestin grêle	Min Mice	2	24	24	0%	0.71	-0.55 [-1.13, 0.03]	-0.55 [-1.13, 0.03]	0.06	0.06	81.8% (0.02)	81.8% (0.02)
	Rats F 344 Pirc	1	12	11	Non applicable		-1.96 [-2.99, -0.94]	-1.96 [-2.99, -0.94]	0.0002	0.0002		
Nombre de tumeurs par colon	Min Mice	3	34	34	52	0.13	-0.55 [-1.04, -0.05]	-0.59 [-1.31, 0.13]	0.03	0.11	30.1% (0.23)	0% (0.32)
	Rats F 344 Pirc	1	12	11	Non applicable		-1.17 [-2.07, -0.27]	-1.17 [-2.07, -0.27]	0.01	0.01		

Tableau 18 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (34 ; 35) / Résultats de la méta-analyse.

Le modèle fixe est validé pour l'ensemble des sous-groupes.

Pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin grêle » seul un effet traitement a été mis en évidence de manière statistiquement significative, pour le sous-groupe « Rats F344 Pirc ». Au vu du test d'hétérogénéité (modèle fixe), les deux sous-groupes ont une réponse différente au célécoxib.

Pour l'endpoint « nombre de tumeur par côlon » un effet traitement a été mis en évidence de manière statistiquement significative pour les deux sous-groupes. Au vu du test d'hétérogénéité (modèle fixe), les deux sous-groupes ont une réponse comparable au célécoxib.

3.1.2.b. Durée d'exposition au célécoxib

Nous avons décidé de comparer les 2 sous-groupes suivants : exposition < 10 semaines et exposition > 10 semaines. Seuls les endpoints « nombre de tumeurs par intestin », « nombre de tumeurs par intestin grêle » et « nombre de tumeurs par côlon » permettent cette comparaison.

Voici les résultats obtenus :

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Nombre de tumeurs par intestin	< 10 semaines	2	24	24	0%	0.96	-0.68 [-1.26, -0.09]	-0.68 [-1.26, -0.09]	0.02	0.02	94.1% (< 0.0001)	87.6% (0.005)
	> 10 semaines	2	20	20	62%	0.11	-3.11 [-4.11, -2.11]	-3.28 [-4.197, -1.58]	< 0.00001	0.0002		
Nombre de tumeurs par intestin grêle	< 10 semaines	2	24	24	0%	0.71	-0.55 [-1.13, 0.03]	-0.55 [-1.13, 0.03]	0.06	0.06	81.8% (0.02)	81.8% (0.02)
	> 10 semaines	1	12	11	Non applicable		-1.96 [-2.99, -0.94]	-1.96 [-2.99, -0.94]	0.0002	0.0002		
Nombre de tumeurs par colon	< 10 semaines	2	24	24	0%	0.47	-0.27 [-0.84, 0.30]	-0.27 [-0.84, 0.30]	0.35	0.35	79.8% (0.03)	79.8% (0.03)
	> 10 semaines	2	22	21	0%	0.75	-1.27 [-1.94, -0.60]	-1.27 [-1.94, -0.60]	0.0002	0.0002		

Tableau 19 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition célécoxib » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (37 ; 38 ; 39) / Résultats de la méta-analyse.

Le modèle fixe est validé pour l'ensemble des sous-groupes.

Pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin » un effet traitement, protecteur, statistiquement significatif a été mis en évidence pour les deux sous-groupes. Le test d'hétérogénéité (modèle fixe) montre que la réponse au célécoxib est différente dans les deux sous-groupes, avec un effet protecteur plus marqué pour une exposition > 10 semaines.

Pour les endpoints « nombre de tumeurs par intestin grêle » et « nombre de tumeurs par côlon » un effet traitement a été mis en évidence de manière statistiquement significative seulement pour le sous-groupe « durée d'exposition > 10 semaines ». De plus au vu du test d'hétérogénéité, les deux sous-groupes ont une réponse différente au célécoxib. Nous avons donc, pour ces endpoints, une action protectrice du célécoxib pour une exposition > 10 semaines, alors que cet effet n'est pas mis en évidence pour une exposition inférieure à 10 semaines. Il faut toutefois prendre en compte le faible nombre d'essais incorporés.

Nous pouvons noter que dans tous les endpoints considérés, l'effet du célécoxib est plus marqué pour des expositions au traitement supérieures à 10 semaines, comparé à des expositions inférieures.

3.1.2.c. Dose de célécoxib

Nous avons décidé de comparer les 2 sous-groupes suivants : dose < 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation et dose > 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation :

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Nombre de tumeurs par intestin	< 1000 ppm	4	44	44	85%	0.0002	-1.30 [-1.80, -0.79]	-1.86 [-3.23, -0.50]	< 0.00001	0.008	49.3% (0.16)	0% (0.94)
	> 1000 ppm	2	24	24	0%	0.48	-1.92 [-2.63, -1.21]	-1.92 [-2.63, -1.21]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre de tumeurs par intestin grêle	< 1000 ppm	2	24	24	0%	0.71	-0.55 [-1.13, 0.03]	-0.55 [-1.13, 0.03]	0.06	0.06	86.2% (0.007)	85.9% (0.008)
	> 1000 ppm	3	36	35	0%	0.71	-1.66 [-2.22, -1.10]	-1.66 [-2.24, -1.09]	< 0.0001	< 0.0001		
Nombre de tumeurs par côlon	< 1000 ppm	4	46	46	28%	0.24	-0.52 [-0.95, -0.10]	-0.54 [-1.04, -0.04]	0.02	0.03	0% (0.49)	0% (0.74)
	> 1000 ppm	3	36	35	83%	0.003	-0.29 [-0.79, 0.20]	-0.32 [-1.52, 0.89]	0.25	0.61		
Nombre de tumeurs par iléon	< 1000 ppm	2	24	24	53%	0.14	-0.54 [-1.12, 0.05]	-0.55 [-1.41, 0.30]	0.07	0.2	93.5% (< 0.0001)	78.8% (0.03)
	> 1000 ppm	2	24	24	78%	0.03	-2.55 [-3.37, -1.73]	-2.80 [-4.63, -0.96]	< 0.00001	0.003		

Tableau 20 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de célécoxib » (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, célécoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (41 ; 42 ; 43 ; 44) / Résultats de la méta-analyse.

Le modèle fixe peut être maintenu pour les sous-groupes suivants :

- < 1000 ppm ; nombre de tumeurs par intestin grêle, côlon, iléon.
- > 1000 ppm ; nombre de tumeurs par intestin, intestin grêle.

Pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin », nous retrouvons l'effet protecteur du célécoxib. Aucune différence n'est mise en évidence entre les deux sous-groupes.

Pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin grêle », nous retrouvons l'effet protecteur du célécoxib seulement pour les doses supérieures à 1000 ppm. Au vu du test d'hétérogénéité, les deux sous-groupes ont une réponse différente face au célécoxib.

Pour l'endpoint « nombre de tumeurs par côlon », nous retrouvons l'effet protecteur du célécoxib seulement pour les doses inférieures à 1000 ppm. Cependant aucune différence n'est mise en évidence entre les deux sous-groupes, au vu du test d'hétérogénéité. On peut faire l'hypothèse que le faible nombre d'essais incorporés dans le sous-groupe exposé à des doses supérieures à 1000 ppm, entraîne une perte de puissance statistique.

Enfin pour l'endpoint « nombre de tumeurs par iléon », nous retrouvons l'effet protecteur du célécoxib seulement pour les doses supérieures à 1000 ppm. Par contre, ici, le test d'hétérogénéité montre une différence de réponse des deux sous-groupes au célécoxib. Ceci indique que pour cet endpoint, les doses supérieures à 1000 ppm ont un effet protecteur, alors qu'il n'est pas prouvé pour des doses inférieures.

3.2. Tumeurs chimio-induites

3.2.1. Méta-analyse globale

3.2.1.a. Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon

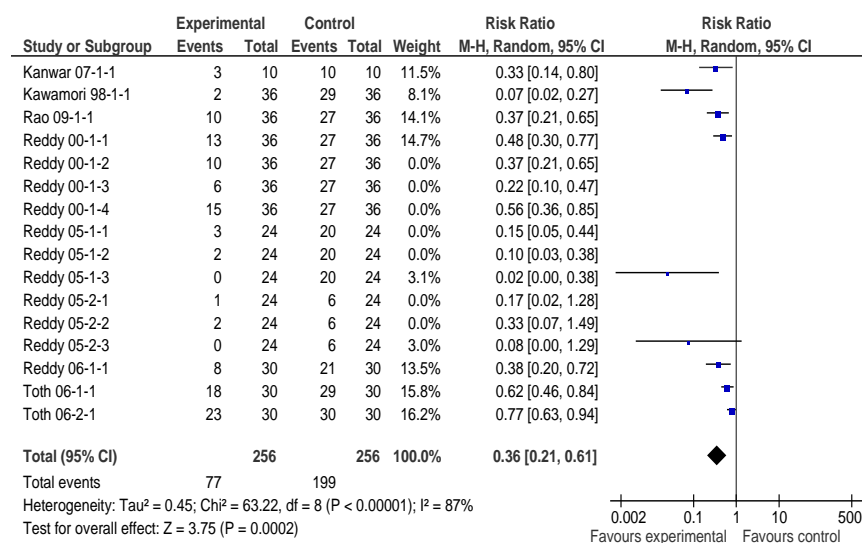


Figure 26 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célécoxib, endpoint : incidence de la survenue de tumeur dans le côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité ($I^2=87\%$; $p < 0.00001$). Avec le modèle aléatoire, l'estimation du risque relatif est de 0.36 [0.21,0.61]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif ($p = 0,0002$).

3.2.1.b. Nombre de tumeurs par côlon

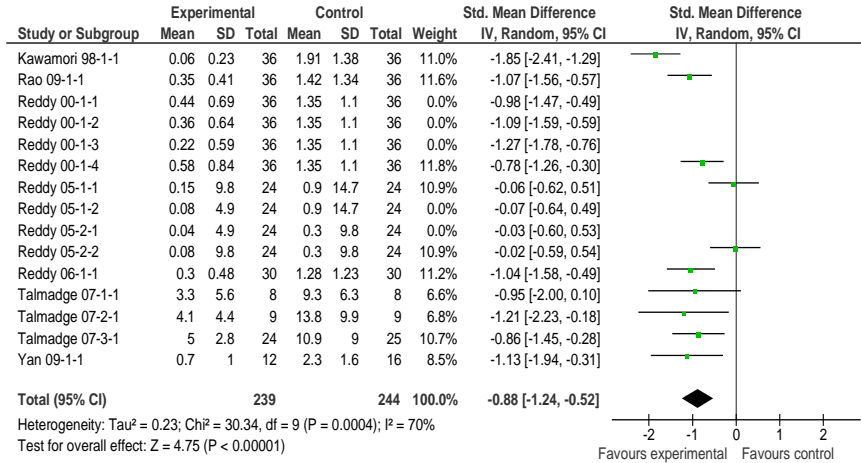


Figure 27 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint : nombre de tumeurs par côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité (I²=70% ; p = 0.0004). L'estimation de l'effet traitement standardisé est de -0.88 [-1.24,-0.52]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p < 0.00001).

3.2.1.c. Nombre d'ACF par côlon

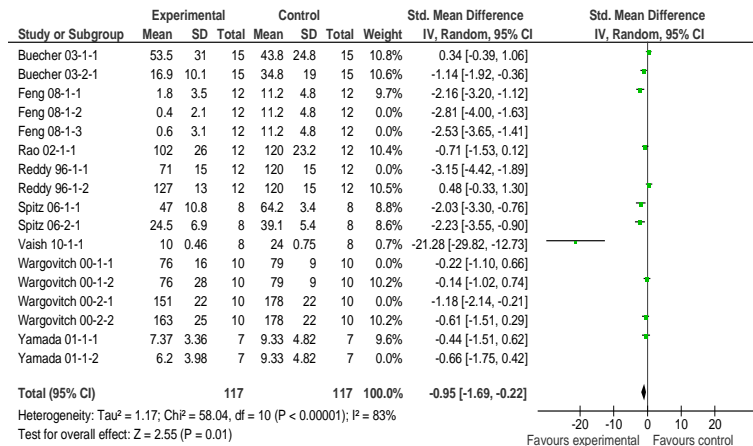


Figure 28 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint : nombre d'ACF par côlon, modèle aléatoire

L'utilisation du modèle fixe ne peut pas être maintenue, au vu du test d'hétérogénéité (I²=83% ; p < 0.00001). Avec le modèle aléatoire, l'estimation de l'effet standardisé est de -0.95 [-1.69,-0.22]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p = 0.01).

3.2.1.d. Nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon

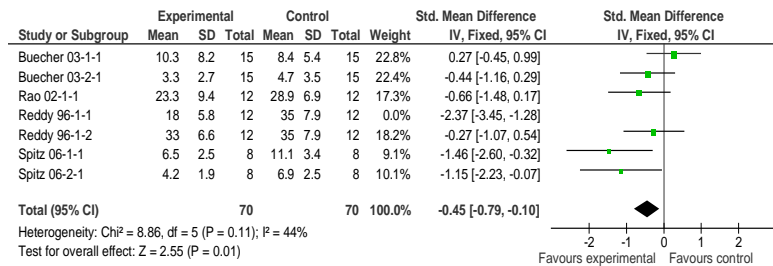


Figure 29 : Forest plot, tumeurs chimio-induites, célecoxib, endpoint : nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon, modèle fixe

L'utilisation du modèle fixe est validée, au vu du test d'hétérogénéité (I²=44% ; p = 0.11). L'estimation de l'effet standardisé est de -0.45 [-0.79,-0.10]. Le test d'association témoigne d'un effet traitement statistiquement significatif (p = 0.01).

3.2.2. Méta-analyse en sous-groupes

3.2.2.a. Modèle animal

Nous allons comparer ici deux sous-groupes. Le sous-groupe « rats » comportant les essais utilisant des rats F344 et des rats Spragues Dawley et le sous-groupe « souris » comportant les essais utilisant des souris C57BL/6J, Swiss Albino et Swiss and Balb/c.

Les endpoints considérés seront les suivants : incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / nombre de tumeurs par côlon. En effet pour les endpoints s'intéressant aux ACF, seul le modèle animal « rats » est utilisé dans les essais sélectionnés.

Voici les résultats :

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	Rats	7	196	196	70%	0.003	0.28 [0.21, 0.37]	0.28 [0.15, 0.51]	< 0.00001	< 0.0001	96.4% (<0.00001)	97.6% (0.005)
	Souris	2	60	60	33%	0.22	0.70 [0.58, 0.83]	0.71 [0.57, 0.88]	< 0.00001	0.002		
Nombre de tumeurs par colon	Rats	5	156	156	86%	< 0.00001	-0.78 [-1.02, -0.54]	-0.76 [-1.39, -0.12]	< 0.00001	0.02	0% (0.37)	0% (0.54)
	Souris	4	53	58	0%	0.93	-0.99 [-1.39, -0.59]	-0.99 [-1.39, -0.59]	< 0.00001	< 0.00001		

Tableau 21 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « modèle animal » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (43 ; 44) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants

- Souris / endpoints « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » et « nombre de tumeurs par côlon »

Un effet protecteur du célecoxib, statistiquement significatif, est retrouvé pour l'ensemble des sous-groupes et des endpoints.

Au niveau des tests d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes (modèle aléatoire), on s'aperçoit que pour l'endpoint « nombre de tumeurs par côlon » les deux sous-groupes ont

une réponse similaire au célécoxib. Par contre pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » les deux sous-groupes ont des réponses statistiquement différentes, avec un effet protecteur du célécoxib, plus marqué dans le sous-groupe « rats ».

3.2.2.b. Type de carcinogène

Sur l'ensemble des 17 études correspondant au modèle « tumeurs chimio-induites », tous utilisent l'azoxyméthane (AOM) ou le 1,2-diméthylhydrazine (DMH). Seul un utilise le 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMABP).

Nous rappelons que le DMH est activé in vivo en AOM, nous n'avons donc pas considéré judicieux de comparer les deux sous-groupes « azoxyméthane » et « diméthylhydrazine ». De plus la formation d'un sous-groupe « 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl », n'a pas été réalisée car seule une étude utilise ce carcinogène.

3.2.2.c. Dose de carcinogène

Comme précédemment nous allons utiliser la dose cumulée de cancérigène reçu. Nous allons ainsi comparer trois sous-groupes :

- Dose cumulée ≤ 30 mg/kg (ce sous-groupe comprend : 18 essais utilisant 2 administrations à 15 mg/kg).
- Dose cumulée] 30 ; 60] mg/kg (ce sous-groupe comprend : 2 essais utilisant 3 administrations à 15 mg/kg, 1 essai utilisant 6 administrations à 10 mg/kg, 4 essais utilisant 4 administrations à 15 mg/kg et 2 essais utilisant 2 administrations à 30 mg/kg).
- Dose cumulée ≥ 180 mg/kg (ce sous-groupe comprend : 2 essais utilisant 6 administrations à 30 mg/kg, 3 essais utilisant 2 administrations à 100 mg/kg, 3 essais utilisant 10 administrations à 20 mg/kg, 1 essai utilisant 260 administrations à 20 mg/kg et 1 essai utilisant 350 administrations à 20 mg/kg).

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	< ou = à 30 mg/kg	6	186	186	70%	0.005	0.26 [0.19, 0.36]	0.25 [0.13, 0.51]	< 0.00001	< 0.0001	95.8% (<0.00001)	82.2% (0.02)
	> ou = à 180 mg/kg	3	70	70	62%	0.07	0.64 [0.54, 0.77]	0.64 [0.46, 0.89]	< 0.00001	0.009		
Nombre de tumeurs par colon	< ou = à 30 mg/kg	6	186	186	83%	<0.0001	-0.82 [-1.04, -0.60]	-0.81 [-1.33, -0.28]	< 0.00001	0.003	0% (0.71)	0% (0.80)
]30 ; 60] mg/kg	1	12	16	Non applicable		-1.13 [1.94, -0.31]	-1.13 [-1.94, -0.31]	0.007	0.007		
	> ou = à 180 mg/kg	3	41	42	0%	0.85	-0.95 [-1.41, -0.49]	-0.95 [-1.41, -0.49]	<0.0001	<0.0001		
Nombre d'ACF par colon	< ou = à 30 mg/kg	4	54	54	75%	0.008	-0.23 [-0.63, 0.16]	-0.25 [-1.03, 0.53]	0.24	0.52	87.8% (0.0003)	31.7% (0.23)
]30 ; 60] mg/kg	5	43	43	63%	0.03	-0.84 [-1.30, -0.37]	-0.99 [-1.77, -0.20]	0.0004	0.01		
	> ou = à 180 mg/kg	2	20	20	95%	< 0.0001	-2.44 [-3.48, -1.41]	-11.23 [-29.94, 7.48]	< 0.00001	0.24		
Nombre d'ACF par colon �� 4 cryptes et +	< ou = à 30 mg/kg	4	54	54	5%	0.37	-0.25 [-0.63, 0.14]	-0.25 [-0.64, -0.14]	0.21	0.22	82% (0.02)	81.8% (0.02)
]30 ; 60] mg/kg	2	16	16	0%	0.7	-1.30 [-2.08, -0.51]	-1.30 [-0.98, -0.04]	0.001	0.001		

Tableau 22 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose de carcinogène » (tumeurs chimio-induites, célécoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (45 ; 46 ; 47 ; 48) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / dose ≥ 180 mg/kg.
- Nombre de tumeurs par côlon / dose ≥ 180 mg/kg.
- Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par côlon / dose ≤ 30 mg/kg et dose] 30 ; 60] mg/kg.

Nous retrouvons un effet protecteur statistiquement significatif pour les couples suivants :

- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon / dose ≤ 30 mg/kg et dose ≥ 180 mg/kg.
- Nombre de tumeurs par côlon / dose ≤ 30 mg/kg, dose] 30 ; 60] mg/kg et dose ≥ 180 mg/kg.
- Nombre d'ACF par côlon / dose] 30 ; 60] mg/kg.
- Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par côlon / dose] 30 ; 60] mg/kg.

Enfin les comparaisons où l'effet mesuré n'est pas statistiquement significatif (Nombre d'ACF par côlon / dose ≤ 30 mg/kg et dose ≥ 180 mg/kg - Nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon / dose ≤ 30 mg/kg), présentent toutes une moyenne de l'effet mesuré négative (effet protecteur), ce qui peut nous laisser envisager l'hypothèse que l'absence d'effet statistiquement significatif est due au faible nombre d'essais inclus dans ces sous-groupes (4, 2 et 2 respectivement).

Pour l'endpoint « nombre d'ACF par côlon » les trois sous-groupes présentent une réponse similaire au célécoxib, au vu du test d'hétérogénéité. Or, seul un des trois, possède un effet protecteur statistiquement significatif. Cette homogénéité de réponse appuie l'hypothèse que l'absence d'effet protecteur statistiquement significative, retrouvée dans les deux autres sous-groupes pour cet endpoint, est due au faible nombre d'essais inclus.

Par contre pour l'endpoint « nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par côlon », nous observons une hétérogénéité de réponse des deux sous-groupes, vis-à-vis du célécoxib. L'un présente un effet protecteur statistiquement significatif (dose] 30 ; 60] mg/kg), tandis que l'autre non (dose ≤ 30 mg/kg). Cette conclusion doit être considérée au vu du nombre d'études incluses (2 et 4 respectivement).

Ensuite pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » une hétérogénéité de réponse au célécoxib a été mise en évidence. Dans ce cas nous notons que le traitement au célécoxib est plus efficace pour des doses cumulées de carcinogène ≤ 30 mg/kg, que pour des doses ≥ 180 mg/kg.

Enfin pour l'endpoint « nombre de tumeur par côlon », le test d'hétérogénéité montre que les différents sous-groupes présentent une réponse similaire face au célécoxib.

3.2.2.d. Voie d'administration du carcinogène

Ici seront comparées les différentes voies utilisées pour l'administration du carcinogène : sous cutanée et intra péritonéale. Seuls les endpoints suivants seront considérés : « nombre de tumeurs par côlon » et « nombre d'ACF par côlon ». En effet les deux autres endpoints, habituellement considérés, ne présentent que des études utilisant la voie sous cutanée pour l'administration du carcinogène.

	Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)		
				I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	
Nombre de tumeurs par colon	Sous cutanée	9	227	228	73%	0.0002	-0.84 [-1.04, -0.65]	-0.85 [-1.25, -0.46]	< 0.00001	< 0.0001	0% (0.51)	0% (0.55)
	Intra péritonéale	1	12	16	Non applicable		-1.13 [-1.94, -0.31]	-1.13 [-1.94, -0.31]	0.007	0.007		
Nombre d'ACF par colon	Sous cutanée	9	97	97	86%	< 0.00001	-0.71 [-1.03, -0.38]	-1.16 [-2.09, -0.23]	< 0.00001	0.01	0% (0.35)	47.9% (0.17)
	Intra péritonéale	2	20	20	0%	0.46	-0.37 [-1.00, 0.26]	-0.37 [-1.00, 0.26]	0.25	0.25		

Tableau 23 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « voie d'administration du carcinogène » (tumeurs chimio-induites, célécoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (49 ; 50) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour le sous-groupe suivant : Intra péritonéale / endpoints « nombre d'ACF par côlon »

Les tests d'hétérogénéité (modèle aléatoire) montrent que les deux sous-groupes ont une réponse comparable pour les deux endpoints considérés. Un effet protecteur statistiquement significatif est retrouvé pour toutes les comparaisons exceptée celle : Intra-péritonéale / nombre d'ACF par côlon. Au vu du test d'hétérogénéité et de la moyenne de l'effet mesuré pour cette comparaison, on peut envisager que le faible nombre d'études introduites dans cette dernière, est à l'origine d'une perte de puissance statistique.

3.2.2.e. Durée d'exposition au célécoxib

Nous allons comparer 4 sous-groupes :

- durée d'exposition ≤ 8 semaines.
- durée d'exposition [11 ; 15] semaines.
- durée d'exposition [26 ; 27] semaines.
- durée d'exposition ≥ 35 semaines/

rq : tous les essais sont compris dans ces 4 sous-groupes.

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	< ou = à 8 semaines	1	10	10	Non applicable		0.33 [0.14, 0.80]	0.33 [0.14, 0.80]	0.01	0.01	0% (0.93)	0% (0.86)
	[26 ; 27] semaines	3	78	78	90%	<0.0001	0.34 [0.23, 0.49]	0.12 [0.00, 4.71]	< 0.00001	0.26		
	> ou = à 35 semaines	5	168	168	93%	<0.00001	0.37 [0.29, 0.47]	0.30 [0.12, 0.80]	< 0.00001	0.02		
Nombre de tumeurs par colon	< ou = à 8 semaines	1	12	16	Non applicable		-1.13 [-1.94, -0.31]	-1.13 [-1.94, -0.31]	0.007	0.007	89.1% (0.0001)	83.6% (0.002)
	[26 ; 27] semaines	3	56	56	21%	0.28	-0.16 [-0.53, 0.22]	-0.18 [-0.61, 0.25]	0.41	0.42		
	> ou = à 35 semaines	6	171	172	47%	0.09	-1.10 [-1.33, -0.87]	-1.12 [-1.44, -0.79]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre d'ACF par colon	< ou = à 8 semaines	6	51	51	85%	< 0.00001	-0.90 [-1.36, -0.43]	-1.49 [-2.81, -0.17]	0.0002	0.03	49.3% (0.16)	15.9% (0.28)
	[11 ; 15] semaines	5	66	66	83%	0.0001	-0.47 [-0.84, -0.11]	-0.60 [-1.50, 0.29]	0.01	0.19		
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	< ou = à 8 semaines	2	16	16	0%	0.7	-1.30 [-2.08, -0.51]	-1.30 [-2.08, -0.51]	0.001	0.001	82.0% (0.02)	81.8% (0.02)
	[11 ; 15] semaines	4	54	54	5%	0.37	-0.25 [-0.63, 0.14]	-0.25 [-0.64, 0.14]	0.21	0.22		

Tableau 24 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « durée d'exposition au célécoxib » (tumeurs chimio-induites, célécoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (51 ; 52 ; 53 ; 54) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- ≤ 8 semaines : nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon.
- [11 ; 15] semaines : nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon.
- [26 ; 27] semaines : nombre de tumeurs par côlon.
- ≥ 35 semaines : nombre de tumeurs par côlon.

Un effet protecteur statistiquement significatif est retrouvé pour une majorité de comparaisons. Une absence d'effet significatif est notée pour les comparaisons suivantes :

- Incidence de la survenue de tumeur dans le côlon : [26 ; 27] semaines.
- Nombre de tumeurs par côlon : [26 ; 27] semaines.

- Nombre d'ACF par côlon : [11 ; 15] semaines.
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : [11 ; 15] semaines.
- Pour l'endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon les tests d'hétérogénéité entre les trois sous-groupes testés sont les suivants (modèle aléatoire) :
 - ≤ 8 semaines / [26 ; 27] semaines : I^2 : 0% ; $p = 0.59$.
 - ≤ 8 semaines / ≥ 35 semaines : I^2 : 0% ; $p = 0.89$.
 - [26 ; 27] semaines / ≥ 35 semaines : I^2 : 0% ; $p = 0.63$.

Ainsi les trois sous-groupes ont une réponse similaire face au célecoxib. Le fait que pour le sous-groupe « [26 ; 27] semaines », l'estimation de l'effet mesuré ne soit pas statistiquement significative, alors qu'elle est pour les deux autres, est probablement dû au fait que parmi les trois essais composant ce sous-groupe, deux présentent une estimation de l'effet traitement associée à des écarts types importants, ce qui entraîne une diminution de la précision de l'estimation globale et donc une absence d'effet significatif.

- Pour l'endpoint nombre de tumeurs par côlon les tests d'hétérogénéité entre les trois sous-groupes testés sont les suivants (modèle aléatoire) :
 - ≤ 8 semaines / [26 ; 27] semaines : I^2 : 75.3% ; $p = 0.04$.
 - ≤ 8 semaines / ≥ 35 semaines : I^2 : 0% ; $p = 0.98$.
 - [26 ; 27] semaines / ≥ 35 semaines : I^2 : 91.3% ; $p = 0.007$.

Ici on note que les deux sous-groupes « ≤ 8 semaines » et « ≥ 35 semaines » ont une réponse comparable au célecoxib. Le sous-groupe « [26 ; 27] semaines », ne présente pas un effet traitement significatif, ce qui se retrouve par le fait qu'il présente une réponse différente au célecoxib, au vu du test d'hétérogénéité. Ce résultat nous semble assez peu logique, puisque pour des durées d'exposition supérieure ou inférieure un effet traitement existe. Au vu des estimations de l'effet traitement, des trois essais incorporés dans ce sous-groupe, on peut faire l'hypothèse que le nombre d'essais incorporés n'est pas suffisant pour mettre en évidence de manière statistiquement significative, l'effet traitement. Ceci est associé au fait qu'au moins un des essais présente une estimation accompagnée d'un écart type important.

- Pour l'endpoint nombre d'ACF par côlon, le test d'hétérogénéité entre les deux sous-groupes testés, montre que la réponse au célecoxib est statistiquement comparable dans les deux sous-groupes, or seul l'un d'entre eux présente un effet traitement statistiquement significatif. De plus le sous-groupe présentant un effet traitement significatif, correspond à celui dont la durée d'exposition est la plus faible (≤ 8 semaines). Ainsi pour la comparaison : Nombre d'ACF par côlon / [11 ; 15] semaines, on peut faire, comme précédemment, l'hypothèse que le nombre d'essais incorporés n'est pas suffisant pour mettre en évidence de manière statistiquement significative l'effet traitement, ou alors que la qualité des essais incorporés dans ce sous-groupes n'est pas suffisante.

- Pour l'endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par côlon, le sous-groupe « [11 ; 15] semaines » ne présente pas d'effet traitement significatif. De plus, au vu du test d'hétérogénéité il présente une réponse au célecoxib non comparable avec celle de l'autre sous-groupe (exposition ≤ 8 semaines, où un effet traitement statistiquement significatif est retrouvé). Toutefois, comme pour l'endpoint « nombre d'ACF par côlon » cette conclusion nous paraît peu crédible et nous amène à considérer les mêmes hypothèses.

3.2.2.f. Moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation

Nous allons comparer 2 sous-groupes :

- administration pré initiation [-3 ; 0] semaines
- administration post-initiation [1 ; 3] semaines

Remarque 1 : l'endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon, ne sera pas utilisé ici, car tous les essais utilisant cet endpoint introduisent le célecoxib avant le carcinogène.

Remarque 2 : un essai « Reddy 00-1-4 » introduit le célecoxib 15 semaines après l'initiation. Nous avons décidé de l'exclure de ces comparaisons étant donné que la formation d'un sous-groupe comportant qu'un seul essai, a de grande chance d'apporter des résultats non significatifs.

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	Pré initiation	4	112	112	92%	< 0.00001	0.43 [0.34, 0.55]	0.35 [0.13, 0.94]	< 0.00001	0.04	78.3% (0.03)	0% (0.70)
	Post initiation	4	114	114	56%	0.08	0.25 [0.17, 0.39]	0.27 [0.12, 0.61]	< 0.00001	0.002		
Nombre de tumeurs par colon	Pré initiation	6	125	130	33%	0.19	-1.19 [-1.46, -0.92]	-1.19 [-1.53, -0.84]	< 0.00001	< 0.00001	89.4% (0.002)	70.6% (0.07)
	Post initiation	4	114	114	78%	0.004	-0.59 [-0.86, -0.32]	-0.56 [-1.13, 0.02]	< 0.0001	0.06		
Nombre d'ACF par colon	Pré initiation	9	99	99	85%	< 0.00001	-0.55 [-0.86, -0.24]	-0.88 [-1.73, -0.03]	0.0006	0.04	0% (0.90)	0% (0.67)
	Post initiation	1	10	10	Non applicable		-0.61 [-1.51, 0.29]	-0.61 [-1.51, 0.29]	0.18	0.18		

Tableau 25 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (55 ; 56 ; 57) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- incidence de la survenue de tumeur dans le côlon : post-initiation.
- nombre de tumeurs par côlon : pré initiation.

L'effet protecteur du célecoxib est retrouvé de manière statistiquement significative pour la majorité des sous-groupes. Seuls les comparaisons suivantes ne montrent pas un effet traitement significatif : post-initiation / nombre de tumeurs par côlon et nombre d'ACF par côlon. Toutefois pour ces deux endpoints, les tests d'hétérogénéité montrent que la réponse au sulindac est comparable pour les sous-groupes « pré initiation » et « post-initiation ». On peut donc estimer que le nombre d'études incluses dans les comparaisons post-initiation / nombre de tumeurs par côlon et nombre d'ACF par côlon, n'est pas suffisant pour révéler un effet statistiquement significatif.

Enfin notons que le test d'hétérogénéité pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » montre que la réponse au célecoxib est comparable pour les deux sous-groupes.

3.2.2.g. Dose de célecoxib

Nous avons utilisé tous les essais administrant le célecoxib via la nourriture, avec une concentration en célecoxib donné en partie par million (ppm). Dans deux essais (Kanwar 07-1-1 et Vaish 10-1-1), le célecoxib était donné directement par voie orale. Nous n'avons trouvé aucune comparaison permettant de relier une dose donnée par voie orale et exprimée en

milligramme par kilogramme, avec une dose administrée via la nourriture et exprimée en partie par million. Nous avons donc exclu ces deux essais.

Nous allons comparer deux doses : < 1000 ppm et \geq 1000 ppm de célecoxib administré via l'alimentation :

		Nombre d'étude	Nombre total d'individus traités	Nombre total d'individus contrôle	Test d'hétérogénéité		Effet standardisé		Test d'association (P)		Test d'hétérogénéité entre les groupes I ² (P)	
					I ²	P	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire
Incidence tumeur colon	< 1000 ppm	4	120	120	39%	0.18	0.34 [0.24, 0.48]	0.34 [0.21, 0.56]	< 0.00001	< 0.0001	0% (0.54)	0% (0.86)
	> ou = 1000 ppm	7	210	210	91%	< 0.00001	0.38 [0.31, 0.47]	0.31 [0.15, 0.65]	< 0.00001	0.002		
Nombre de tumeurs par colon	< 1000 ppm	4	120	120	77%	0.004	-0.60 [-0.86, -0.34]	-0.55 [-1.10, 0.01]	< 0.00001	0.053	87.2% (0.005)	67.1% (0.08)
	> ou = 1000 ppm	7	155	160	37%	0.15	-1.11 [-1.35, -0.87]	-1.12 [-1.43, -0.80]	< 0.00001	< 0.00001		
Nombre d'ACF par colon	< 1000 ppm	6	63	63	72%	0.003	-0.59 [-0.97, -0.22]	-0.67 [-1.38, 0.04]	0.002	0.06	55% (0.14)	22.5% (0.26)
	> ou = 1000 ppm	9	97	97	81%	< 0.00001	-0.97 [-1.29, -0.65]	-1.28 [-2.04, -0.51]	< 0.00001	0.001		
Nombre d'ACF par colon à 4 cryptes et +	< 1000 ppm	2	24	24	0%	0.51	-0.46 [-1.03, 0.12]	-0.46 [-1.03, 0.12]	0.12	0.12	0% (0.49)	0% (0.35)
	> ou = 1000 ppm	5	58	58	79%	0.0008	-0.70 [-1.10, -0.30]	-0.96 [-1.86, -0.07]	0.0005	0.03		

Tableau 26 : Résultats de la méta-analyse en sous-groupes « dose célecoxib » (tumeurs chimio-induites, célecoxib)

Le détail des résultats donnés par Revman 5.1 sont disponibles en Annexes (58 ; 59 ; 60 ; 61) / Résultats de la méta-analyse.

L'application du modèle fixe est valable pour les sous-groupes suivants :

- endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » / dose < 1000 ppm.
- endpoint « nombre de tumeurs par côlon » / dose \geq 1000 ppm.
- endpoint « nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon » / dose < 1000 ppm.

Nous ne retrouvons pas d'effet traitement significatif pour les couples suivant : dose < 1000 ppm ; endpoint « nombre de tumeurs par côlon », « nombre d'ACF par côlon » et « nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon ».

Pour ces trois endpoints considérés les deux sous-groupes ont une réponse comparable au vu des tests d'hétérogénéité, mais seuls les sous-groupes utilisant une dose \geq 1000 ppm montrent un effet traitement statistiquement significatif. On peut tout de même envisager au vu des estimations des effets traitements (doses < 1000 ppm) et des tests d'hétérogénéité que le célecoxib possède un effet protecteur à des doses < 1000 ppm, mais que ce dernier n'est pas mis en évidence ici car le nombre d'essais incorporés est insuffisant. De plus cet effet est probablement moins marqué qu'à forte dose ce qui complique sa mise en évidence.

Chapitre IV

Synthèse des résultats

1. Méta-analyse globale

		Tumeurs spontanées				Tumeurs chimio-induites			
		Nombre de tumeur par intestin	Nombre de tumeur par intestin grêle	Nombre de tumeur par colon	Nombre de tumeur par iléon	Incidence tumeur colon	Nombre de tumeur par colon	Nombre d'ACF par colon	Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par colon
Sulindac (Effet traitement)	Modèle	Aléatoire	Aléatoire	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Fixe	Aléatoire	Aléatoire
	Statistiquement significatif	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Estimation	-1.81 [-2.28,-1.33]	-1.76 [-2.38,-1.13]	-0.04 [-0.72,0.63]	-1.31 [-1.72,-0.91]	0.51 [0.34,0.75]	-0.50 [-0.69,-0.32]	-2.20 [-2.88,-1.51]	-1.39 [-1.99,-0.79]
	Nombre d'essai	23	12	11	7	12	8	19	9
Celecoxib (Effet traitement)	Modèle	Aléatoire	Fixe	Fixe	Fixe	Aléatoire	Aléatoire	Aléatoire	Fixe
	Statistiquement significatif	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
	Estimation	-1.86 [-3.23,-0.50]	-0.89 [-1.40,-0.39]	-0.73 [-1.33,-0.13]	-0.54 [-1.12,0.05]	0.36 [0.21,0.61]	-0.88 [-1.24,-0.52]	-0.95 [-1.69,-0.22]	-0.45 [-0.79,-0.10]
	Nombre d'essai	4	3	4	2	9	10	11	6

Tableau 27 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses globales

Pour le modèle animal « tumeurs spontanées, rongeurs mutants » nous notons un effet traitement statistiquement significatif, excepté dans deux cas :

- sulindac / nombre de tumeurs par côlon.
- célécoxib / nombre de tumeurs par iléon.

Pour le couple sulindac / nombre de tumeurs par côlon (tumeurs spontanées, rongeurs mutants) nous voyons que l'estimation de l'effet traitement est très proche de 0 (-0.04). En effet plusieurs études introduites dans cette méta-analyse font part de l'absence d'effet du sulindac sur le nombre de tumeurs dans le côlon, pour ces modèles animaux.

Greenspan *et al* [142] ont montré, chez des souris Min Mice, que le sulindac inhibait la progression de la cancérogenèse au niveau du côlon, mais n'avait pas d'effet sur l'initiation. Ils ont, entre autre, démontré que le sulindac entraînait une diminution de la concentration de β -caténine intranucléaire au profit d'une localisation intramembranaire. Or, la β -caténine intranucléaire, une fois fixée au TCF4 (T-cell factor 4), constitue un complexe de transcription qui active des gènes contrôlant la croissance cellulaire comme le PPAR δ [99]. Ceci pourrait expliquer l'inhibition de la progression. Toutefois une forte concentration de β -caténine intranucléaire constitue un signal d'apoptose. Le sulindac inhibant cette accumulation, il y a moins d'apoptose et le nombre de tumeurs est identique à celui des individus non traités. Ils ont également montré que des résistances au sulindac pouvaient avoir lieu. Normalement le sulindac augmente la transcription du gène P21^{WAF1/cip1}, inhibant le cycle cellulaire. Dans le côlon une résistance au sulindac peut être observée, avec la perte de cette induction.

L'ensemble des mécanismes n'est sans doute pas encore élucidé, toutefois il semble clair que le sulindac n'a pas d'effet sur la multiplicité des tumeurs coliques chez les souris dont le gène APC est muté.

Cette absence d'effet du sulindac n'est pas retrouvée avec l'utilisation de modèles animaux où l'initiation du processus tumoral est réalisée à l'aide de carcinogène.

En ce qui concerne, l'absence d'effet traitement pour le couple célécoxib / nombre de tumeurs par iléon (tumeurs spontanées, rongeurs mutants), une perte de puissance statistique ne peut être écartée (2 essais).

2. Méta-analyse en sous-groupes

2.1. Modèle animal

		Tumeurs spontanées								
		Nombre de tumeur par intestin			Nombre de tumeur par intestin grêle			Nombre de tumeur par colon		
		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité
Sulindac	Souris Min	21	+	Min Mice > Autre mutation gène APC	9	+	Min Mice > Mutation gène APC + autre gène muté	8	-	Réponse comparable
	Autre mutation gène APC	2	+		1	+		1	-	
	Mutation gène APC + autre gène muté				2	+		2	-	
Celecoxib	Souris Min				2	-	Rats F344 Pirc > Souris Min	3	+	Réponse comparable
	Rats F344 Pirc				1	+		1	+	

Tableau 28 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, modèle animal)

		Tumeurs chimio-induites								
		Incidence tumeur colon			Nombre de tumeur par colon			Nombre d'ACF par colon		
		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité
Sulindac	Rats	4	+	Réponse comparable	4	+	Réponse comparable	18	+	Rats > Souris
	Souris	8	+		4	+		1	+	
Celecoxib	Rats	7	+	Rats > Souris	5	+	Réponse comparable			
	Souris	2	+		4	+				

Tableau 29 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, modèle animal)

Nous retrouvons l'absence d'effet du sulindac sur le nombre de tumeurs par côlon pour les modèles animaux « tumeurs spontanées, rongeurs mutants ».

Une absence d'effet est également trouvée pour le célécoxib (Tumeurs spontanées, rongeurs mutants/Nombre de tumeurs par intestin grêle/ Souris Min). Toutefois nous avons montré lors des méta-analyses globales que le célécoxib avait un effet statistiquement significatif sur le nombre de tumeurs par intestin grêle pour les modèles animaux « tumeurs spontanées, rongeurs mutants ». On peut donc penser ici, que l'absence de mise en évidence de cet effet protecteur, est due à une faible puissance statistique (2 essais).

Enfin plusieurs hétérogénéités de réponse des sous-groupes ont été mises en évidence. Il semble ainsi que l'effet protecteur du sulindac soit plus efficace chez les souris Min Mice, en ce qui concerne les modèles animaux « tumeurs spontanées, rongeurs mutants » et chez les Rats, pour les modèles animaux « tumeurs chimio-induites » (endpoint « nombre d'ACF par côlon »). Pour le célécoxib, il semble que son effet protecteur soit plus marqué chez les Rats F344 Pirc, en ce qui concerne les modèles animaux « tumeurs spontanées, rongeurs mutants », endpoint « nombre de tumeurs par intestin grêle » et chez les rats, pour les modèles animaux « tumeurs chimio-induites », endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon ».

En regardant la composition de tous les sous-groupes où une hétérogénéité est présente, nous voyons que l'efficacité du traitement testé (sulindac ou célécoxib) est plus marquée pour le sous-groupe composé de rats (quand celui-ci existe, ce qui n'est pas le cas de la comparaison sulindac / tumeurs spontanées, rongeurs mutants).

2.2. Dose de carcinogène

Tumeurs chimio-induites													
Incidence tumeur colon				Nombre de tumeur par colon			Nombre d'ACF par colon			Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par colon			
	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	
Sulindac	< ou = à 30 mg/kg	4	+	Réponse comparable	5	+	Réponse comparable	8	+	Réponse comparable	4	+	Réponse comparable
] 30 ; 60 [mg/kg	6	+		3	+		6	+		5	+	
	> ou = à 200 mg/kg	2	-					5	+				
Celecoxib	< ou = à 30 mg/kg	6	+	(< ou = à 30 mg/kg) > (> ou = à 180 mg/kg)	6	+	Réponse comparable	4	-	Réponse comparable	4	-]30 ; 60] mg/kg > < ou = à 30 mg/kg
] 30 ; 60 [mg/kg				1	+		5	+		2	+	
	> ou = à 180 mg/kg	3	+	(< ou = à 30 mg/kg) > (> ou = à 180 mg/kg)	3	+		2	-				

Tableau 30 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, dose de carcinogène)

Nous notons l'absence d'effet traitement pour plusieurs sous-groupes :

- Sulindac : dose de carcinogène ≥ 200 mg/kg, endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon ». Toutefois, on note que pour ces mêmes doses de carcinogène, le sulindac induit une inhibition du nombre d'ACF par côlon. On note également que la réponse au sulindac des trois sous-groupes pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » est statistiquement équivalente. Ces deux éléments nous orientent vers l'hypothèse que l'effet traitement n'a pas été mis en évidence, dû fait d'une faible puissance statistique (faible nombre d'essais incorporés + nombre d'évènements considérés moins important pour cet endpoint).
- Célécoxib : dose de carcinogène ≤ 30 mg/kg et ≥ 180 mg/kg, endpoint « nombre d'ACF par côlon ». On note également ici, que la réponse au célécoxib des trois sous-groupes est statistiquement équivalente pour l'endpoint considéré. Ainsi une faible puissance statistique, due au faible nombre d'essais incorporés (4 et 2 respectivement), pourrait expliquer qu'aucun effet traitement significatif, n'ait été mis en évidence.
- Célécoxib : dose de carcinogène ≤ 30 mg/kg, endpoint « nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par côlon ». Par contre pour cet endpoint, nous observons une hétérogénéité de réponse au célécoxib, des deux sous-groupes considérés. L'un présente un effet protecteur statistiquement significatif (dose de carcinogène] 30 ; 60 [mg/kg), tandis que l'autre non (dose de carcinogène ≤ 30 mg/kg). Cette conclusion nous semble étonnante et doit être considérée au vu du nombre d'études incluses (2 et 4 respectivement).

Une hétérogénéité est également mise en évidence pour l'endpoint « incidence de la survenue de tumeur », traitement au célécoxib. Dans ce cas nous notons que le traitement au célécoxib

est plus efficace pour des doses cumulées de carcinogène ≤ 30 mg/kg, que pour des doses ≥ 180 mg/kg.

2.3. Voie d'administration du carcinogène

		Tumeurs chimio-induites								
		Incidence tumeur colon			Nombre de tumeur par colon			Nombre d'ACF par colon		
		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité
Sulindac	SC	6	+	Réponse comparable	4	+	Réponse comparable	17	+	SC > IP > PO
	PO							1	-	
	IP	3	+	Réponse comparable	4	+	Réponse comparable	1	+	
Celecoxib	SC				9	+	Réponse comparable	9	+	Réponse comparable
	IP				1	+		2	-	

Tableau 31 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, voie d'administration du carcinogène)

Nous notons une absence d'effet traitement statistiquement significative pour deux sous-groupes associé à l'endpoint « nombre d'ACF par côlon » : voie *per os* / sulindac et voie intra-péritonéale / célécoxib. Toutefois les estimations des effets traitements semblent témoigner d'un effet protecteur pour chacune des molécules testées (effet standardisé négatif) même si d'un point de vue statistique ces résultats ne sont pas significatifs. Une étude incluant plus d'essai serait nécessaire pour conclure à une réelle absence d'effet traitement pour ces deux sous-groupes. Il en va de même pour l'hétérogénéité de réponse au sulindac, observée pour cet endpoint.

2.4. Durée d'exposition au traitement testé

		Tumeurs spontanées											
		Nombre de tumeur par intestin			Nombre de tumeur par intestin grêle			Nombre de tumeur par colon			Nombre de tumeur par iléon		
		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité
Sulindac	< ou = à 4 semaines	2	+	> 10 semaines > [7 ; 10] semaines	2	-	Réponse comparable	1	-	Réponse comparable			
	[7 ; 10] semaines	15	+		5	+		8	-		5	+	
	< 10 semaines	7	+		5	+		2	-		2	+	
Celecoxib	< 10 semaines	2	+	> 10 semaines > < 10 semaines	2	-	> 10 semaines > < 10 semaines	2	-	> 10 semaines > < 10 semaines			
	> 10 semaines	2	+		1	+		2	+				

Tableau 32 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, durée d'exposition au traitement testé)

Tumeurs spontanées, rongeurs mutants :

En ce qui concerne les hétérogénéités, nous pouvons voir qu'une exposition au célécoxib supérieure à 10 semaines entraîne un effet protecteur significativement plus marqué, comparé à une exposition inférieure, et ceux pour tous les endpoints considérés. Nous retrouvons une

conclusion similaire avec le traitement au sulindac. En effet pour l'endpoint « nombre de tumeurs par intestin », l'effet du sulindac est significativement plus marqué pour une exposition > 10 semaines, comparé à une exposition de [7 ; 10] semaines.

Ensuite nous pouvons noter l'absence d'effet traitement significatif, lors d'une administration de sulindac ≤ 4 semaines pour l'endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle. Toutefois pour cet endpoint on voit que tous les sous-groupes ont une réponse similaire au sulindac, avec deux sous-groupes présentant un effet statistiquement significatif. On peut penser que l'absence de mise en évidence d'un effet traitement pour une exposition ≤ 4 semaines (endpoint : nombre de tumeurs par intestin grêle) est due à un défaut de puissance, expliquée par le faible nombre d'essais incorporés, potentiellement associée à un effet du sulindac plus faible pour cette durée d'exposition.

Pour le traitement au célecoxib deux sous-groupes ne présentent pas d'effet statistiquement significatif : exposition < 10 semaines, endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle et nombre de tumeurs par côlon. On peut ici aussi faire l'hypothèse d'un défaut de puissance statistique.

La réalisation d'une méta-analyse incorporant plus d'essais serait intéressante pour vérifier l'existence ou non d'un effet traitement pour de faible durée d'exposition.

Tumeurs chimio-induites															
Incidence tumeur colon				Nombre de tumeur par colon			Nombre d'ACF par colon			Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par colon					
N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité	
Sulindac	< ou = à 5 semaines							12	+	Réponse comparable		4	+	> ou = à 30 semaines > [9 ; 12] semaines et < ou = à 5 semaines	
	[9 ; 12] semaines	1	-	[22 ; 24] semaines et > ou = à 30 semaines > [9 ; 12] semaines	1	+		6	+	Réponse comparable		4	+		
	[22 ; 24] semaines	7	+		3	+									
	> ou = à 30 semaines	2	+		4	+		1	+	Réponse comparable		1	+		
Celecoxib	< ou = à 8 semaines	1	+	Réponse comparable	1	+		6	+	Réponse comparable		2	+	< ou = à 8 semaines > [11 ; 15] semaines	
	[11 ; 15] semaines							5	-	Réponse comparable		4	-		
	[26 ; 27] semaines	3	-	Réponse comparable	3	-	< ou = à 8 semaines et > ou = à 35 semaines > [26 ; 27] semaines								
	> ou = à 35 semaines	5	+		6	+									

Tableau 33 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, durée d'exposition au traitement testé)

Tumeurs chimio-induites :

En ce qui concerne le traitement au sulindac, nous retrouvons des conclusions déjà énoncées pour les modèles « tumeurs spontanées, rongeurs mutants ». En effet pour plusieurs endpoint nous observons un effet protecteur du sulindac, significativement plus important, pour des durées d'expositions importantes. L'absence d'effet traitement pour la durée d'exposition [9 ; 12] semaines, endpoint « incidence de la survenue de tumeur dans le côlon » est à relier à une absence réelle d'effet traitement ou à une faible puissance statistique (1 seul essai + faible nombre d'évènement pour cet endpoint).

Pour le traitement au célecoxib, de nombreuses incohérences apparaissent. En effet, nous observons pour chaque endpoint, une absence d'effet traitement pour certaines durées d'exposition, alors qu'un effet statistiquement significatif est présent pour les durées d'exposition inférieure, ainsi que supérieure quand ce sous-groupe existe. Ceci est associé à des hétérogénéités de réponse au célecoxib pour deux endpoints. Au vu des essais composants

les sous-groupes incriminés, nous avons constaté que certains d'entre eux présentaient des estimations de l'effet traitement accompagnées d'écarts types importants, ce qui nuit à la précision de l'estimation globale et peut donc limiter la mise en évidence d'un effet traitement. A ceci s'ajoute également le fait que ces sous-groupes sont de faibles tailles.

2.5. Moment d'administration du traitement testé par rapport à l'initiation

Tumeurs chimio-induites																
Incidence tumeur colon				Nombre de tumeur par colon			Nombre d'ACF par colon			Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par colon						
N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		
Sulindac	Pré initiation	8	+	Réponse comparable	5	+	Post initiation différée > Post initiation > Pré initiation	7	+	Réponse comparable	4	+	Réponse comparable	4	+	Réponse comparable
	Post initiation	3	+		3	+		8	+		5	+				
	Post initiation différée	2	-		1	+		4	+							
Celecoxib	Pré initiation	4	+	Réponse comparable	6	+	Réponse comparable	9	+	Réponse comparable						
	Post initiation	4	+		4	-		1	-							

Tableau 34 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (chimio-induites, moment d'administration du traitement testé par rapport à l'initiation)

Nous observons, trois sous-groupes où une absence d'effet traitement a été mise en évidence. Il s'agit toujours du sous-groupe correspondant à l'introduction du traitement tardivement après l'initiation. Du coup cette absence d'effet, nous indiquerait que plus le traitement est initié tardivement, moins il est efficace. Toutefois la seule hétérogénéité mise en évidence (sulindac, endpoint « nombre de tumeurs par côlon »), témoigne du phénomène inverse (efficacité maximale pour post-initiation différée). Une méta-analyse comportant plus d'essais nous permettrait d'obtenir des conclusions plus fiables. De plus il serait intéressant de réaliser des sous-groupes présentant des durées d'exposition au traitement similaires (à des doses fixées) mais introduit à différents stade de la cancérogenèse.

2.6. Dose du traitement testé

Tumeurs spontanées																
Nombre de tumeur par intestin				Nombre de tumeur par intestin grêle			Nombre de tumeur par colon			Nombre de tumeur par iléon						
N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		
Sulindac	< 30 mg/kg/jour	13	+	Réponse comparable	5	+	Réponse comparable	4	-	Réponse comparable	6	+	Réponse comparable	6	+	Réponse comparable
	> 30 mg/kg/jour	11	+		7	+		8	-		5	+				
Celecoxib	< 1000 ppm	4	+	Réponse comparable	2	-	> 1000 ppm > < 1000 ppm	4	+	Réponse comparable	2	-	> 1000 ppm > < 1000 ppm	2	-	> 1000 ppm > < 1000 ppm
	> 1000 ppm	2	+		3	+		3	-		2	+				

Tableau 35 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs spontanées, rongeurs mutants, dose du traitement testé)

Tumeurs spontanées, rongeurs mutants :

En ce qui concerne le traitement au sulindac, un effet protecteur statistiquement significatif est retrouvé pour tous les endpoints, excepté celui du nombre de tumeurs par côlon. Aucune différence d'effet n'est mise en évidence.

Pour le traitement au célécoxib, nous voyons qu'une hétérogénéité d'effet est mise en évidence pour deux endpoints, avec un effet protecteur plus marqué pour des doses supérieures à 1000 ppm. En fait pour ces deux endpoints, l'effet protecteur n'est pas prouvé de manière statistiquement significative pour les doses inférieures à 1000 ppm. Toutefois on voit que cet effet existe, à ces doses, pour les deux autres endpoints considérés. On peut donc supposer que l'effet traitement est plus faible pour des doses inférieures à 1000 ppm et que le faible nombre d'essais incorporés pour les endpoints « nombre de tumeurs par intestin grêle » et « nombres de tumeur par iléon » explique qu'aucun effet significatif ne soit mis en évidence.

Enfin nous voyons une absence d'effet du célécoxib à forte dose sur le nombre de tumeurs par côlon. Une méta-analyse avec plus d'essai permettrait d'infirmer ou de confirmer cette conclusion.

Tumeurs chimio-induites																			
Incidence tumeur colon				Nombre de tumeur par colon				Nombre d'ACF par colon				Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus par colon							
N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité		N	Effet	Homogénéité / hétérogénéité					
Sulindac	< 30 mg/kg/jour	8	+	Réponse comparable				3	+	> 30 mg/kg/jour > < 30 mg/kg/j				11	+	Réponse comparable			
	> 30 mg/kg/jour	8	+	Réponse comparable				5	+	Réponse comparable				7	+	Réponse comparable			
Celecoxib	< 1000 ppm	4	+	Réponse comparable				4	-	Réponse comparable				6	-	Réponse comparable			
	> ou = 1000 ppm	7	+	Réponse comparable				7	+	Réponse comparable				9	+	Réponse comparable			

Tableau 36 : Synthèse des résultats obtenus lors des méta-analyses en sous-groupes (tumeurs chimio-induites, dose du traitement testé)

Tumeurs chimio-induites :

Avec le traitement au sulindac, nous observons une hétérogénéité entre les sous-groupes pour l'endpoint « nombre de tumeurs par côlon ». A noter que c'est le seul endpoint où le modèle fixe est validé. D'ailleurs pour ce même endpoint, en modèle aléatoire, nous aurions une homogénéité de réponse entre les deux sous-groupes.

Le modèle fixe étant validé pour cet endpoint, nous pouvons conclure à un effet protecteur plus important du sulindac à forte dose (> 30 mg/kg) qu'à faible dose (< 30 mg/kg), vis-à-vis de l'endpoint « nombre de tumeurs par côlon ».

Avec le traitement au célécoxib, nous observons, pour trois endpoints, une absence d'effet pour des traitements à faible dose. Pour ces endpoints, les deux sous-groupes ont une réponse comparable au vu des tests d'hétérogénéité, mais seuls les sous-groupes utilisant une dose \geq 1000 ppm montrent un effet traitement statistiquement significatif. On peut tout de même envisager au vu des estimations des effets traitements (doses < 1000 ppm) et des tests d'hétérogénéité que le célécoxib possède un effet protecteur à des doses < 1000 ppm, mais que ce dernier n'est pas mis en évidence ici car le nombre d'essais incorporés est insuffisant. De plus cet effet est probablement moins marqué qu'à forte dose ce qui complique sa mise en évidence.

3. Discussion

3.1. Limites de l'étude

Au cours des différentes méta-analyses nous avons régulièrement été confrontés à des résultats où un défaut de puissance statistique a été suspecté, rendant certaines conclusions

douteuses voire improbables. Ce défaut de puissance peut également cacher des différences d'effets traitements entre différents sous-groupes.

Ce problème a principalement été rencontré lors des analyses en sous-groupes où le nombre d'essais incorporés été forcément moins important. Ainsi, il serait intéressant de disposer de plus d'études sur les molécules étudiées afin de pouvoir conclure définitivement sur des différences d'effets ou sur l'existence même de ces effets.

Un autre problème qui nous paraît important de signaler est le fait que certaines variables entrant en jeu dans les articles sélectionnés sont sûrement dépendantes. Ainsi lors des analyses en sous-groupes, on compare les effets traitements en fixant une des variables. Or la fixation de ces variables peut jouer sur les autres et du coup générer des sous-groupes difficilement comparables. Il serait donc intéressant de mettre en évidence ces liens entre les différentes variables et refaire des analyses en sous-groupes où plusieurs variables sont fixées. Ce problème d'homogénéité des différents sous-groupes est rendu compte par le grand nombre de comparaisons où le modèle fixe est rejeté. De plus l'utilisation du modèle aléatoire amène à des estimations des effets traitements moins précises.

Ce problème d'hétérogénéité des différentes études, doit également nous amener à nous questionner sur les critères d'inclusions de ces études. Il faudrait étudier les expériences amenant à des effets traitements différents des autres expériences, à priori comparables, dans le but de mettre en évidence soit de nouvelles variables influençant l'estimation soit de nouveaux critères de qualité.

Enfin, il est important de rappeler que cette méta-analyse est forcément sujette au biais de publication.

3.2. Estimations et corrections des biais de publication

Pour ce faire nous allons utiliser la méthode Trim and Fill [179], mise au point par Taylor et Tweedie. Cette dernière se base sur la distribution des différents essais, autour de l'estimation de l'effet traitement, donnée par la méta-analyse. Elle nous permet d'estimer le nombre d'études à priori manquantes, dû fait du biais de publication. Enfin en simulant l'ajout de ces études, nous pouvons obtenir une nouvelle estimation de l'effet traitement.

Nous avons appliqué cette méthode, pour estimer le nombre d'études manquantes (dû fait du biais de publication), pour les deux endpoints suivants :

- Tumeurs spontanées, rongeurs mutants / nombre de tumeurs par intestin.
- Tumeurs chimio-induites / nombre d'ACF par côlon.

Nombre d'études manquantes		
	Tumeurs spontanées, rongeurs mutants	Tumeurs chimio- induites
Sulindac	2 (23 études incluses)	2 (8 études incluses)
Célécoxib	0 (4 études incluses)	2 (10 études incluses)

Tableau 37 : Estimation, par la méthode Trim and Fill, du nombre d'études manquantes, pour les principaux endpoints considérés

D'après cette méthode, seul un faible pourcentage des études existantes, n'a pas été inclue dû fait du biais de publication. Cela conforte la validité des différents effets traitements mesurés au cours de nos méta-analyses.

3.3. Estimations des effets traitements étudiés

Les estimations des effets traitements, sulindac et célécoxib, donnent les résultats suivants :

- Tumeurs spontanées, rongeurs mutants (nombre de tumeurs par intestin) :
 - Sulindac : -1.81 [-2.28 , -1.33]
 - Célécoxib : -1.86 [-3.23 , -0.50]
- Tumeurs chimio-induites (nombre de tumeurs par côlon) :
 - Sulindac : -0.5 [-0.69 , -0.32]
 - Célécoxib : -0.88 [-1.24 , -0.52]

Après correction des biais de publication avec la méthode Trim an Fill nous obtenons les résultats suivants :

- Tumeurs spontanées, rongeurs mutants (nombre de tumeurs par intestin) :
 - Sulindac : -1.66 [-2.10 , -1.22]
 - Célécoxib : -1.86 [-3.23 , -0.50]
- Tumeurs chimio-induites (nombre de tumeurs par côlon) :
 - Sulindac : -0.36 [-0.57 , -0.14]
 - Célécoxib : -0.74 [-1.05 , -0.44]

Les effets du sulindac et du célécoxib, sur le nombre de tumeurs par intestin dans le modèle animal « tumeurs spontanées, rongeurs mutants », semblent tout à fait comparables. Par contre le célécoxib semble avoir un effet protecteur plus marqué sur le nombre de tumeurs par côlon dans le modèle animal « tumeurs chimio-induites ». Toutefois cette différence n'est pas significative au vu du recouvrement des deux intervalles de confiance.

3.4. Comparaison des effets du sulindac et du célécoxib avec d'autres molécules

D'autres substances ont déjà été étudiées pour leurs propriétés protectrices face à la cancérogenèse colorectale. Nous présentons ici les résultats de diverses méta-analyses [180 – 183], auxquels nous avons rajoutés ceux issus de notre travail.

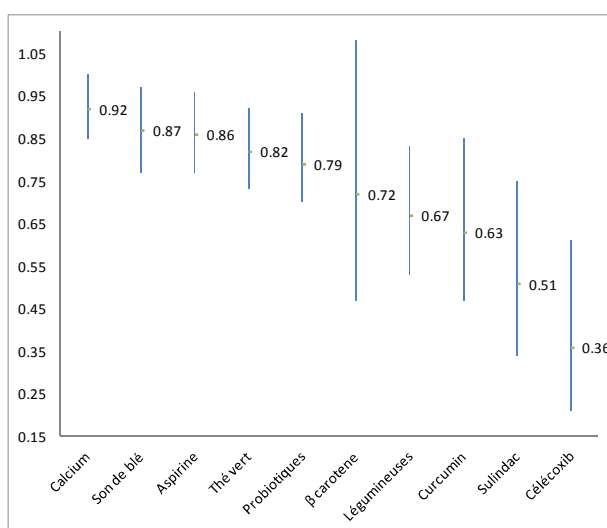


Tableau 38 : Comparaison des risques relatifs, associés à différentes molécules, pour leur effet sur l'incidence de la survenue de tumeur colorectale chimio-induite.

Nous voyons ainsi, que parmi les molécules disposant d'une méta-analyse, quantifiant leur effet vis-à-vis de l'incidence de la survenue de tumeur colorectale chimio-induite, le sulindac et le célécoxib semblent présenter les effets les plus protecteurs, même si un recouvrement des intervalles de confiance apparaît avec certaines molécules.

3.5. Effets du sulindac et du célécoxib chez l'homme

Les études incluses dans nos méta-analyses utilisaient toutes des rongeurs. Le but de ces essais est *in fine* d'apporter des éléments pour la lutte contre le cancer colorectal chez l'homme. Nous allons rapporter ici quelques études visant à déterminer directement l'effet du sulindac et du célécoxib chez l'homme.

L'étude de Arber *and al.* [184], évalue l'efficacité du célécoxib sur la résurgence d'adénomes colorectaux chez des sujets, ayant déjà subis une chirurgie pour ce type de néoplasie. Deux groupes sont ainsi formés, l'un recevant du célécoxib (400 mg / jour) et l'autre un placebo. Deux coloscopies sont ensuite réalisées pour le suivi (1 et 3 ans post-initiation du traitement). En tout 933 personnes recevaient le célécoxib et 628 le placebo. Au bout de ces 3 ans de suivi, il s'est avéré que le célécoxib présente un effet protecteur significatif (RR : 0.64, IC : 0.56 - 0.75, $p < 0.001$).

Pour le sulindac, les études disponibles portent sur un nombre plus réduit de patients. Toutefois, ces dernières témoignent d'un effet protecteur du sulindac. Par exemple, Giardiello *and al.* [185], ont évalué l'évolution du nombre et de la taille des polypes chez des patients présentant une FAP. Dans cette étude, un groupe reçoit du sulindac à la dose de 150 mg, deux fois par jour, pendant 9 mois, tandis que, le second reçoit un placebo pendant la même durée (11 personnes dans chaque groupe). Au terme de ces 9 mois, une réduction de 44% du nombre de polypes et de 15% de leur taille, a été notée chez les patients recevant le sulindac (par rapport au début de l'expérience). Une différence significative, par rapport au groupe placebo, a été retrouvée pour ces deux endpoints ($p = 0.014$ et $p < 0.001$ respectivement).

3.6. Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les deux molécules étudiées possèdent, malheureusement, des effets secondaires rendant leur utilisation moins évidente. Le sulindac possède entre autre une toxicité gastro-intestinale et rénale. Pour les coxibs, les effets cardiovasculaires semblent majorés, notamment à forte dose et pour des durées longues. L'autorisation de mise sur le marché d'ONSENAL® (célécoxib) a ainsi été retirée dans l'union européenne. Ce dernier, était autorisé pour « la réduction du nombre de polypes adénomateux intestinaux dans la polypose adénomateuse familiale ». De par leurs effets secondaires, les AINS ne sont que rarement préconisés. Ils sont toutefois utilisés chez certains patients atteints d'une forme génétique, la polyadénomatoase familiale.

Toutefois, nous avons vu que l'intérêt des AINS est certain face à la cancérogenèse colorectale. De ce fait d'autres pistes sont investiguées, afin de les utiliser tout en réduisant leurs effets secondaires.

Une approche prometteuse consiste à associer de faible dose d'AINS avec un autre principe actif. Parmi les différentes associations étudiées, l'utilisation de difluorométhylornithine semble la plus efficace. Meyskens, *et al* [186], ont étudiés la récurrence de polypes traités chirurgicalement, chez 191 personnes recevant du difluorométhylornithine (500 mg/j) associé à une faible dose de sulindac (150 mg/j). Ce groupe étant comparé à un groupe témoin recevant un placebo. Après 3 ans de traitement, la résurgence des polypes était évaluée par coloscopie. Le taux de résurgence était de 41.1% dans le groupe témoin contre 12.3 % pour le

groupe traité, soit un risque relatif de 0.30 (0.18 - 0.49). De plus le groupe traité n'a pas présenté d'effets indésirables importants.

Une autre piste, est la mise au point de dérivés d'AINS dépourvu d'effets secondaires, car n'inhibant pas la cyclo-oxygénase. C'est par exemple le cas du R-flurbiprofen dont l'effet protecteur a été mis en évidence chez les rongeurs [143]. Le sulindac sulfone a également été étudié [187] mais son efficacité semble limitée avec notamment une absence d'effet chez les souris Min, servant de modèle pour la FAP. De plus ce dernier semble présenter une hépatotoxicité.

Conclusion

Au cours de cette thèse nous avons montré l'importance de la cyclo-oxygénase 2 dans la cancérogenèse colorectale. Cette enzyme joue un rôle dans tous les stades de l'initiation à la progression tumorale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibant la cyclo-oxygénase 2 apparaissent donc comme des armes potentielles dans la lutte face au cancer colorectal. Nous avons vérifié cet effet protecteur pour deux AINS, le sulindac et le célécoxib. Pour cela nous avons utilisé la méta-analyse qui permet de synthétiser tous les résultats des expériences sur ce sujet. Les différentes méta-analyses réalisées ont confirmé un effet protecteur pour le sulindac et le célécoxib. Ce dernier semble comparable pour le modèle « tumeurs spontanées, rongeurs mutants » et plus marqué avec le célécoxib pour le modèle « tumeurs chimio-induites ». Malheureusement, l'existence d'effets secondaires, relatifs aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, réduisent leur utilisation en pratique. La conjugaison de faible dose d'AINS avec d'autres molécules (comme le difluorométhylornithine) est intéressante car elle permet de diminuer les effets indésirables tout en jouant un rôle protecteur face à la cancérogenèse colorectale. De même l'utilisation de dérivés d'AINS, dépourvus de leurs effets indésirables, constitue une autre piste. Toutes ces nouvelles possibilités semblent prometteuses pour la mise en place d'arme thérapeutique contre ce cancer, notamment pour les personnes souffrant de formes familiales.

Par ailleurs, il faut rappeler que la survenue du cancer colorectal est multifactorielle. De nombreux facteurs de risque sont connus et sont importants dans la lutte face à ce cancer. Notre mode de vie est important dans la survenue de ce cancer et doit constituer le premier moyen de lutte. L'exercice physique, une alimentation pauvre en viande rouge, la non consommation d'alcool sont des facteurs protecteurs importants.

De manière générale l'alimentation et l'activité physique, constituent un enjeu majeur dans la prévention des cancers. Plusieurs facteurs de risque ou, au contraire, de protection ont été identifiés ces dernières années. Il a ainsi été montré qu'une alimentation diversifiée et équilibrée, limitant la consommation de boissons alcoolisées et associée à la pratique d'une activité physique, pouvait réduire le nombre de nouveaux cas de cancers (cancers du sein, de l'estomac, du côlon ...). De plus il ne faut pas oublier que l'alimentation a également un rôle dans la survenue de nombreuses maladies (cardiovasculaires, diabète, l'obésité...).

Au vu de ces derniers éléments nous ne pouvons que vous conseiller une alimentation équilibrée et une pratique physique régulière.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

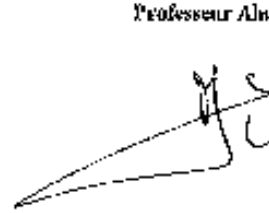

Je soussigné, Denis CORPET, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de HENRION Rémi intitulée « Méta-analyse des effets protecteurs de deux Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens, le Sulindac et le Célecoxib sur la cancérogenèse colorectale chez les rongeurs » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 4/02/2013
Professeur Denis CORPET
Enseignant-chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Denis CORPET

Vu : 18/02/13
Le Président du jury
Professeur Roland BILGAY

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

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTMIBERT

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
Le vice-Président du CEVU

Arnaud LE POUILLIC



M. Rémi HENRION
a été admis(e) sur concours en : 2007
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 20/06/2011
a validé son année d'approfondissement le : 12/07/2012
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Bibliographie

1. GLOBOCAN. GLOBOCAN 2008 : Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Site GLOBOCAN. URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. Accès le 22 juillet 2011.
2. PEBRET, F. Le gros intestin ou colon. In *Anatomie, physiologie : Pharmacologie générale*. 6^e éd. Paris : Heures de France, 2003, p. 314-316.
3. MOORE, K.L., DALLEY, A.F. Gros intestin. In *Anatomie médicale : Aspects fondamentaux et applications cliniques*. Paris : De Boeck Supérieur, 2006, p. 249-256.
4. GUENARD, H, et al. Physiologie du côlon. In *Physiologie humaine*. 3^e éd. Pradel, 2001, p. 239-241.
5. NGUYEN, S., BOUROUINA, R. Le gros intestin. In *Manuel d'anatomie et de physiologie*. 4^e éd. Lamarre, 2008, p. 45-47.
6. ROUVIERES, H., DELMAS, H. Organes de l'abdomen. In *Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle. TOME 2 TRONC*. 11^e éd. Elsevier Masson, 2005, p. 375-530.
7. KIERSZENBAUM, A.L. Gros intestin. In *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*. Paris : De Boeck Supérieur, 2006, p. 438-443.
8. BOURGES-ABELLA, N. (2007) L'appareil digestif. *Cours d'histologie*, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- 8b. KRSTIC R.V. *Human Microscopic Anatomy. An atlas for students of medicine and biology*. Berlin : Springer-Verlag, 1991.
9. RALBAUD, J.C. Composition et répartition topographique de la flore intestinale de l'homme adulte. In *Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives*. Paris : John Libbey Eurotext, 2004, p. 21-26.
10. WILSON, M. Large intestine. In *Microbial inhabitants of humans : Their ecology and role in health and disease*. Cambridge : Cambridge University Press, 2005, p. 287-294.
11. SUAUI, A., BONNET, R., SULTREN, M., et al . Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut. *Applied and environmental microbiology*, novembre 1999, vol 65, no 11, p. 4799-4807.
12. ZOETENDAL, E.G., WRIGHT, A., VILPPONEN-SALMELA, T., et al . Mucosa-associated bacteria in the human, gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Applied and environmental microbiology*, juillet 2002, vol 68, no 7, p. 3401-3407.
13. ECKBURG, P.B., BIK, E.M., BERNSTEIN, C.N., et al . Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, vol 308, no 5728, p. 1635-1638.
14. SWIDSINSKI, A., LADHOFF, A., PERNTHALER, A., et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, janvier 2002, vol 122, no 1, p. 44-54.
15. RALBAUD, J.C. Développement de la flore intestinale chez le nouveau-né. In *Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives*. Paris : John Libbey Eurotext, 2004, p. 27-31.
16. RALBAUD, J.C. Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme. In *Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives*. Paris : John Libbey Eurotext, 2004, p. 61-80.
17. CUMMINGS, J.H., POMARE, E.W., BRANCH, W.J., et al . Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *GUT*, 1987, vol 28, p. 1221-1227.
18. SCHEPPACH, W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *GUT*, 1994, supplément 1, S. 35-38.
19. KRIPKE, S.A., FOX, A.D., BERMAN, J.M., et al . Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short-chain fatty acids. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Mars 1989, vol 13, no 2, p. 109-116.
20. YAJIMA, T. Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *The Journal of Physiology*, Novembre 1985, vol 368, p. 667-668.
21. KVIETYS, P.R., GRANGER, D.N. Effect of volatile fatty acids on blood flow and oxygen uptake by the dog colon. *Gastroenterology*, Mai 1981, vol 80, p. 962-969.
22. ROEDIGER, W.E.W. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *GUT*, 1980, vol 21, p. 793-798.
23. ROEDIGER, W.E., DUNCAN, A., KAPANIRIS, O., et al. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition : implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology*, Mars 1993, vol 104, p. 802-809.
24. ATTENE-RAMOS, M.S., WAGNER, E.D., PLEWA, M.J., et al. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Molecular Cancer Research*, Janvier 2006, vol 4, p. 9-14.
25. MACHIE, R.I., WHITE, B.A., ISAACSON, R. Biotransformation of BileAcids, Cholesterol, and Steroid Hormones. In *Gastrointestinal microbiology : Volume 1 gastrointestinal ecosystems and fermentations*. New York : Springer, 1996, p. 470-509.
26. NAGENGAST, F.M., GRUBBEN, M.J.A.L., VanMUNSTER, I.P. Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *European Journal of Cancer*, 1995, vol 31A, no 7/8, p. 1067-1070.
27. WILKINS, T.D., HACKMAN, A.S. Two patterns of neutral steroid conversion in the feces of normal north americans. *Cancer Research*, 1974, vol 34, no 3, p. 2250-2254.

28. CENTER, M.M., JEMAL, A., SMITH, R.A. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA : a cancer journal for clinicians*, Novembre-Décembre 2009, vol 59, no 6, p. 366-378.
29. McMICHAEL, A.J., McCALL, M.G., HARTSHORE, J.M., *et al.* Patterns of gastro-intestinal cancer in european migrants to Australia : The role of dietary change. *International Journal of Cancer*, Avril 1980, vol 24, no 4, p. 431-437
30. FAIVRE, J. Incidence du cancer colorectal. In : *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer-Verlag, 2001, p.12-19.
31. CUNNINGHAM, J.G., KLEIN, B.G. Cancer : a disease of cellular proliferation, life span and death. In *Textbook of veterinary physiology*. Saunders, Saint Louis, Missouri, 2007, pp. 34-57.
32. RAYMOND-LETRON, I. Cancérologie générale. Cours d'anatomie pathologie spéciale, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2009.
33. DROZ, J.P., RAY-COQUARD, I., PEIX, J.L. Colon, rectum et anus. In *Tumeurs malignes rares*. Paris : Springer-Verlag, 2010, pp. 524-531.
34. FREXINOS, J., BUSCAIL, L. Colon et Rectum. In *Hépatogastro-entérologie proctologie : pour le praticien*. 5^e Ed. Paris : Elsevier Masson, 2004, pp. 285-380.
35. BUREAU, C., PERON, J.M., VINEL, J.P. Tumeurs de colon et du rectum. In *Hépatogastro-entérologie*. Paris : Elsevier Masson, 2008, pp. 87-89.
36. VERWAERDE, J.C. Polypes et polyposes colo-rectales. Cancers colo-rectaux. In *Gastro-entérologie. Hépatologie. Hématologie. Volume 4 de Pathologie Médicale*. Paris : Elsevier Masson, 1995, pp. 144-173.
37. MORERE, J.F., MORNEX, F., PICCART, M., *et al.* Colon, rectum. In *Thérapeutique du cancer*. France : Springer-Verlag, 2001, pp. 493-520.
38. CORPET, D.E. Chemoprevention of Colorectal Cancer. Database of agents diets ranked by efficacy. Site internet hébergé par l'INRA. Adresse URL : <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/indexan.html>. Accès le 25 juillet 2011.
39. WORLD CANCER RESEARCH FUND. AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer : a global perspective. Adresse URL : <http://www.dietandcancerreport.org/?p=ER>. Accès le 25 juillet 2011.
40. CARBONNEL, F., PARIENTE, A., GRIMALDI, A., *et al.* Cancers du colon et du rectum. In *Pathologie digestive pour le praticien*. Paris : Elsevier, 2003, section 19.
41. HUYCKE, M.M., GASKINS, H.R. Commensal Bacteria, Redox Stress, and Colorectal Cancer : Mechanisms and Models. *Experimental biology and medicine*, Juillet 2004, vol 229, no 7, p. 586-597.
42. McINTYRE, A., GIBSON, P.R., YOUNG, G.P. Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *GUT*, 1993, vol 34, p. 386-391.
43. WINTERSBERGER, E., MUDRAK, I., WINTERSBERGER, U. Butyrate inhibits mouse fibroblasts at a control point in the G1 phase. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1983, vol 21, no 3, p. 239-247.
44. AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Short chain fatty acid regulation of intestinal gene expression. In *Dietary fat and cancer : genetic and molecular interaction*. New York : Springer, 1997, p. 137-144.
45. MELHEM, M.F., MEISLER, A.I., FINLEY, G.G., *et al.* Distribution of cells expressing myc proteins in human colorectal epithelium, polyps, and malignant tumors. *Cancer Research*, 1992, vol 52, p. 5853-5864.
46. AVIVI-GREEN, C., POLAK-CHARCON, S., MADAR, Z., *et al.* Apoptosis cascade proteins are regulated in vivo by high intracolonic butyrate concentration : correlation with colon cancer inhibition. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2001, vol 12, no 2, p. 83-95.
47. BABIDGE, W., MILLARD, S., ROEDIGER, W. Sulfides impair short chain fatty acid beta-oxidation at acyl-CoA dehydrogenase level in colonocytes : implications for ulcerative colitis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, Avril 1998, vol 181, p. 117-124.
48. CHRISTL, S.U., EISNER, H.D., DUSEL, G., *et al.* Antagonistic effects of sulfide and butyrate on proliferation of colonic mucosa : a potential role for these agents in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*, 1996, vol 41, no 12, p. 2477-2481.
49. DEPLANCKE, B., GASKINS, H.R. Hydrogen sulfide induces serum-independent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells. *The FASEB Journal*, Juillet 2003, vol 17, no 10, p. 1310-1312.
50. IMRAY, C.H., RADLEY, A.D., DAVIS, A., *et al.* Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polyps. *GUT*, 1992, vol 33, p. 1239-1245.
51. RIDLON, J.M., KANG, D.J., HYLEMON, P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of lipid research*, Novembre 2005, vol 47, p. 241-259.
52. PAI, R., TARNAWSKI, A.S., TRAN, T. Deoxycholic acid activates β -catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Molecular Biology of the cell*, Mai 2004, vol 15, no 5, p. 2156-2163.
53. QIAO, D., GAITONDE, S.V., QI, W., *et al.* (2001) Deoxycholic acid suppresses p53 by stimulating proteasome-mediated p53 protein degradation. *Carcinogenesis*, Janvier 2001, vol 22, no 6, p. 957-964.
54. REDDY, B.S., WATANABE, K., WEISBURGER, J.H. Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. *Cancer Research*, 1977, vol 37, p. 3238-3242.

55. TREVENNEC, K. (2008), Epidémiologie analytique. *Cours d'épidémiologie*, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
56. FENTON, J.I., HORD, N. Stage matters : choosing relevant model systems to address hypotheses in diet and cancer chemoprevention research. *Carcinogenesis* , 2006, vol 27, no 5, p. 893-902.
57. CORPET, D. Animal models of colon carcinogenesis. Adresse
URL : <http://corpet.free.fr/Denis/W/Lesson-Animal-Models-CRC-AgroFood-Chain-10.pdf>. Accès le 27 juillet 2011.
- 57b. AMOS-LANDGRAF, J.M., KWONG, L.N., KENDZIORSKI, C.M., *et al.* A target-selected APC-mutant rat kindred enhances the modeling of familial human colon cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Mars 2007, vol 104, n°10, p 4036-4041.
58. TEICHER, B.A. The utility of transgenic mouse models for cancer prevention research. In *Tumor models in cancer research*. Totowa, New Jersey : Humana Press, 2002, p. 263-274.
59. SALTZ, L.B. Chemoprevention of colorectal cancer. In *Colorectal cancer : evidence based chemotherapy strategies*. Totowa, New Jersey : Humana Press, 2007, p. 33-50.
60. BRANCH, P., HAMPSON, R., KARRAN, P. DNA mismatch binding defects, DNA damage tolerance, and mutator phenotypes in human colorectal carcinoma cell lines. *Cancer Research* , 1995, vol 55, p. 2304-2309.
61. LETTIERI, T., MARRA, G., AQUILINA, G., *et al.* Effect of hMSH6 cDNA expression on the phenotype of mismatch repair-deficient colon cancer cell line HCT15. *Carcinogenesis*, 1999, vol 20, no 3, p. 373-382.
62. HERMAN, A.J., SNYDERWINE, S., SNYDERWINE, E.G. DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens : implications for mutagenesis and carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 1999, vol 20, no 3, p. 353-368.
63. HEIJSTEK, M.W., KRANENBURG, O., BOREL RINKES, I.H.M. Mouse models of colorectal cancer and liver metastases. *Digestive Surgery*, 2005, vol 22, p. 16-25.
64. CORPET, D.E., TACHE, S. Most effective colon cancer chemopreventive agents in rats : a systematic review of aberrant crypt foci and tumor data, ranked by potency. *Nutrition and Cancer*, 2002, vol 43, no 1, p. 1-21.
65. CORPET, D.E. AFC : Aberrant Crypt Focus. Adresse
URL : <http://corpet.free.fr/acf.html>. Accès le 28 juillet 2011.
- 65b. CORPET, D.E. ACF, MDF, BCAC: Pre-Cancerous Lesions?. Adresse URL : <http://tumor.free.fr/ACF-BCAC-MDF.html>. Accès le 13 décembre 2012.
- 65c. FEMIA, A.P., DOLARA, P., CADERNI, G. Mucin-depleted foci (MDF) in the colon of rats treated with azoxymethane (AOM) are useful biomarkers for colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2004, vol 25, no 2, p. 277-281.
- 65d. FEMIA, A.P., BENDINELLI, B., GIANNINI, A., *et al.* Mucin-depleted foci have beta-catenin gene mutations, altered expression of its protein, and are dose- and time-dependent in the colon of 1,2-dimethylhydrazine-treated rats. *International Journal of Cancer*, 2005, vol 116, no 1, p. 9-15.
- 65e. FEMIA, A.P., DOLARA, P., GIANNINI, A., *et al.* Frequent mutation of Apc gene in rat colon tumors and mucin-depleted foci, preneoplastic lesions in experimental colon carcinogenesis. *Cancer Research*, 2007, vol 67, no 2, p. 445-449.
- 65f. CADERNI, G., FEMIA, A.P., GIANNINI, A., *et al.* Identification of mucin-depleted foci in the unsectioned colon of azoxymethane-treated rats: correlation with carcinogenesis. *Cancer Research*, 2003, vol 63, no 10, p. 2388-2392.
- 65g. YAMADA, Y., YOSHIMI, N., HIROSE, Y., *et al.* Frequent beta-catenin gene mutations and accumulations of the protein in the putative preneoplastic lesions lacking macroscopic aberrant crypt foci appearance, in rat colon carcinogenesis. *Cancer Research*, 2000, vol 60, no 13, p.3323-3327.
66. TOUTAIN, P.L. (2010), Anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Cours de thérapeutique*, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
67. BROOKS, P.M. Experimental and clinical pharmacology. COX-2 inhibitors. *Australian Prescriber*, 2000, vol 23, no 2, p 30-32.
68. MOULIN, M., COQUEREL, A. Médicaments anti-inflammatoires. In : *Abrégés connaissances et pratique. Pharmacologie*. 2^e éd. Paris : Elsevier Masson, 2002, p.393-406.
69. BOUVENOT, G. Les antiinflammatoires non stéroïdiens. In : *Pathologie médicale*. Paris : Elsevier Masson, 1996, Vol. 6, p.93-104.
70. VAUBOURDOLLE, M. Antalgiques non opiacés. In : *Médicaments*. 3^e éd. Rueil Malmaison : Le moniteur des pharmacies, 2007, Volume 4 de Collection le Moniteur internat, Volume 4 de Pharmacie, biologie : concours de l'internat, formation continue, p.395-412.
71. PINAUD, M., VALLET, B., LAUDENBACH, V., *et al.* Les coxibs : de la molécule à la clinique. In : *Conférences d'actualisation : 46^e congrès national d'anesthésie et de réanimation*. Paris : Elsevier, 2004, p.701-708.
72. AFFSAPS. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Adresse
URL : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php>. Accès le 16 août 2011.
73. PRESCRIRE.ORG. Anti-inflammatoires « coxib » : un retrait du marché justifié et bienvenu pour les patients. Adresse
URL : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/47018/0/NewsDetails.aspx>. Accès le 16 août 2011.

- 73b. SOLOMON, S.D., WITTES, J., FINN, P.V., *et al.* Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*, Avril 2008, vol 117, no 16, p 2104-2113.
- 73c. MOTSKO, S.P., RASCATI, K.L., BUSTI, A.J., *et al.* Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Safety*, 2006, vol 29, no 7, p : 621-632.
74. GIOVANNUCCI, E., RIMM, E.B., STAMPFER, M.J., *et al.* Aspirin use and risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Annals of Internal Medicine*, Aout 1994, vol 121, no 4, p 241-246.
75. GIOVANNUCCI, E., EGAN, K.M., HUNTER, D.J., *et al.* Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *The New England Journal of Medicine*, Septembre 1995, vol 333, p 609-614.
76. SMALLEY, W., RAY, W.A., DAUGHERTY, J., *et al.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer. *Archives of Internal Medicine*, 1999, vol 159, p 161-166.
77. THUN, M.J., NAMBOODIRI, M.M., CALLE, E.E., *et al.* Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Research*, Mars 1993, vol 53, no 6, p 1322-1327.
78. CRUZ-CORREA, M., HYLIND, L.M., ROMANS, K.E., *et al.* Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis : a prospective cohort study. *Gastroenterology*, Mars 2002, vol 122, no 3, p 641-645.
79. KUTCHERA, W., JONES, D.A., MATSUNAMI, N., *et al.* Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer : evidence for a transcriptional effect. *Proceedings of the national academy of sciences of United States of America*, Mai 1996, vol 93, no 10, p 4816-4820.
80. XIE, W., FLETCHER, B.S., ANDERSEN, R.D., *et al.* V-src induction of the TIS10/PGS2 prostaglandin synthase gene is mediated by an ATF/CRE transcription response element. *Molecular and cellular biology*, Octobre 1994, p 6531-6539.
81. DI POPOLO, A., MEMOLI, A., APICELLA, A., *et al.* IGF-II/IGF-I receptor pathway up-regulates Cox2 mRNA expression and PGE2 synthesis in Caco-2 human colon carcinoma cells. *Oncogene*, 2000, vol 19, p 5517-5524.
82. KELLEY, D.J., MESTRE, J.R., SUBBARAMAIAH, K., *et al.* Benzo[a]pyrene up-regulates cyclooxygenase-2 gene expression in orla epithelial cells. *Carcinogenesis*, 1997, vol 18, p 755-759.
83. OSHIMA, M., DINCHUK, J.E., KARGMAN, S.L., *et al.* Suppression of intestinal polyposis in APCΔ716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, Novembre 1996, vol 87, p 803-809.
84. JACOBY, R.F., SEIBERT, K., COLE, C.E., *et al.* The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Research*, Septembre 2000, vol 60, no 18, p 5040-5044.
85. STEINBACH, G., LYNCH, P.M., PHILLIPS, R.K., *et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *The New England Journal of Medicine*, Juin 2000, vol 342, no 26, p 1946-1952.
86. KISHIMOTO, Y., MORISAWA, T., HOSODA, A., *et al.* Molecular changes in the early stage of colon carcinogenesis in rats treated with azoxymethane. *Journal of experimental & clinical cancer research*, Juin 2002, vol 21, no 2, p 203-211.
87. FUKUTAKE, M., NAKATSUGI, S., ISOI, T., *et al.* Suppressive effects of nimesulide, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis*, 1998, vol 19, no 11, p 1939-1942.
88. REDDY, B.S., HIROSE, Y., LUBET, R., *et al.* Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer research*, Janvier 2000, vol 60, no 2, p 293-297.
89. MASFERRER, J.L., LEAHY, K.M., KOKI, A.T., *et al.* Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer research*, Mars 2000, vol 60, no 5, p 1306-1311.
90. TOMOZAWA, S., NAGAYA, H., TSUNO, N., *et al.* Inhibition of haematogenous metastasis of colon cancer in mice by a selective cox-2 inhibitor, JTE-552. *British Journal of Cancer*, Décembre 1999, vol 81, no 8, p 1274-1279.
91. EBERHART, C.E., COFFEY, R.J., RADHIKA, A., *et al.* Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, Octobre 1994, vol 107, no 4, p 1183-1188.
92. HAO, X., BISHOP, A.E., WALLACE, M., *et al.* Early expression of cyclo-oxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis. *The Journal of Pathology*, Février 1999, vol 187, no 3, p 295-301.
93. PRESCOTT, S.M. Is cyclooxygenase-2 the alpha and the omega in cancer ? *The Journal of Clinical Investigation*, 2000, vol 105, p 1511-1513.
94. MASUNAGA, R., KOHNO, H., DHAR, D.K., *et al.* Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clinical Cancer Research*, Octobre 2000, vol 6, p 4064-4068.
95. RAHME, E.B.A., TOUBOUTNI, Y., LELORIER, J., *et al.* Les inhibiteurs spécifiques de la Cox2, rofecoxib et celecoxib, pourraient prévenir l'apparition des polypes adénomateux. Une étude cas-contrôle. *Gastroentérologie clinique & biologique*, 2003; 27, HS1, 0399-8320.
96. SINICROPE, F.A., LEMOINE, M., XI, L., *et al.* Reduced expression of cyclooxygenase 2 proteins in hereditary nonpolyposis colorectal cancers relative to sporadic cancers. *Gastroenterology*, Aout 1999; vol 117, no 2, p 350-358.

97. KAMES, W.E., SHATTUCK-BRANDT, R., BURGART, L.J., *et al.* Reduced COX-2 protein in colorectal cancer with defective mismatch repair. *Cancer Research*, Décembre 1998; vol 58, p 5473-5477.
98. RODRIGUES, S., BRUYNEEL, E., RODRIGUE, C.M., *et al.* Cyclo-oxygénase 2 et carcinogénèse. *Bulletin du Cancer*, 2004; vol 91 (special), S 61-76.
99. BERNARDEAU-MOZER, M., CHAUSSADE, S. Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 et cancer colorectal. *Bulletin du Cancer*, 2004; vol 91 (special), S 89-98.
100. SUNAYAMA, K.I., KONNO, H., NAKAMURA, T., *et al.* The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in two different morphological stages of intestinal polyps in APC^{Δ474} knockout mice. *Carcinogenesis*, 2002; vol 23, no 8, p 1351-1359.
101. TSUJII, M., DUBOIS, R.N. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*, Novembre 1995; vol 83, p 493-501.
102. EASTERBROOK, P.J., BERLIN, J.A., GOPALAN, R., *et al.* Publication bias in clinical research. *Lancet*, Avril 1991; vol 337, p 867-872.
103. LYAZRHI, F. Statistique inférentielle. Cours de biostatistique, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2008.
104. QUILICI, S. Les méta-analyses. Université René Descartes Paris V, Faculté de Pharmacie, Master Science de la vie et de la terre, décembre 2010. Adresse URL : http://www.rees-france.com/IMG/pdf/cours_Meta-analyses_Paris_V_-_STC_2010.pdf. Accès le 20 aout 2011.
105. CUCHERAT, M., BOISSEL, J.P., LEIZOROVICZ, A. Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques. Septembre 1997; livre électronique. Adresse URL : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>. Accès le 20 aout 2011.
106. UNIVERSITE DE GENEVE, FACULTE DE MEDECINE, INSTITUT DE MEDECINE SOCIALE ET PREVENTIVE. Risque Relatif et Odds Ratio. Adresse URL: http://www.santepublique.org/fc/index.php/Risque_Relatif_et_Odds_Ratio. Accès le 20 aout 2011.
107. CUCHERAT, M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Adresse URL: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/index.htm>. Accès le 20 aout 2011.
108. MOORGHEN, M., INCE, P., FINNEY, K.J., *et al.* A protective effect of sulindac against chemically induced primary colonic tumours in mice. *Journal of Pathology*, décembre 1988, vol 156, n° 4, p 341-347.
109. PEREIRA, M.A., BARNES, L.H., RASSMAN, V.L., *et al.* Use of azoxymethane-induced foci of aberrant crypts in rat colon to identify potential cancer chemopreventive agents. *Carcinogenesis*, Mai 1994, vol 15, n° 5, p 1049-1054.
110. RAO, C.V., RIVENSON, A., SIMI, B., *et al.* Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Research*, Avril 1995, vol 55, n° 7, p 1464-1472.
111. BEAZER-BARCLAY, Y., LEVY, D.B., MOSER, A.R., *et al.* Sulindac supresses tumorigenesis in the Min mouse. *Carcinogenesis*, Aout 1996, vol 17, n° 8, p 1757-1760.
112. BOOLBOL, S.K., DANNENBERG, A.J., CHADBURN, A., *et al.* Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Research*, Juin 1996, vol 56, n° 11, p 2556-2560.
113. CHARALAMBOUS, D., FARMER, C., O'BRIEN, P.E., *et al.* Sulindac and indomethacin inhibit formation of aberrant crypt foci in the colons of dimethyl hydrazine treated rats. *Journal of gastroenterology and hepatology*, Janvier 1996, vol 11, n° 1, p 88-92.
114. REDDY, B.S., RAO, C.V., SEIBERT, K. Evaluation of cyclooxygenase 2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Research*, Octobre 1996, vol 56, p 4566-4569.
115. TAKAHASHI, M., FUKUTAKE, M., YOKOTA, S., *et al.* Suppression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rat colon by nimesulide, a selective inhibitor of cyclooxygenase 2. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 1996, vol 122, n° 4, p 219-222.
116. CHIU, C.H., McENTEE, M.F., WHELAN, J. Sulindac causes rapid regression of preexisting tumors in Min/+ mice independent of prostaglandin biosynthesis. *Cancer research*, Octobre 1997, vol 57, n° 19, p 4267-4273.
117. PIAZZA, G.A., ALBERTS, D.S., HIXSON, L.J., *et al.* Sulindac sulfone inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats without reducing prostaglandin levels. *Cancer research*, Juillet 1997, vol 57, n° 14, p 2909-2915.
118. RAO, C.V., NEWMARK, H.L., REDDY, B.S. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis*, 1998, vol 19, n° 2, p 287-290.
119. AGARWAL, B., RAO, C.V., BHENDWAL, S., *et al.* Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac. *Gastroenterology*, Octobre 1999, vol 117, n° 4, p 838-847.
120. RITLAND, S.R., LEIGHTON, J.A., HIRSCH, R.E., *et al.* Evaluation of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for cancer chemoprevention: lack of efficacy against nascent adenomatous polyps in the Apc(Min) mouse. *Clinical cancer research*, Avril 1999, vol 5, n° 4, p 855-863.
121. KISHIMOTO, Y., TAKATA, N., JINNAY, T., *et al.* Sulindac and a cyclooxygenase-2 inhibitor, etodolac, increase APC mRNA in the colon of rats treated with azoxymethane. *Gut*, Décembre 2000, vol 47, n° 6, p 812-819.

122. PETRIK, M.B., McENTEE, M.F., JOHNSON, B.T., *et al.* Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not alpha-linolenic, conjugated linoleic or gamma-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *The Journal of Nutrition*, Octobre 2000, vol 130, n° 10, p 2434-2443.
123. TORRANCE, C.J., JACKSON, P.E., MONTGOMERY, E., *et al.* Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. *Nature Medicine*, Septembre 2000, vol 6, n° 9, p 1024-1028.
124. LAL, G., ASH, C., HAY, K., *et al.* Suppression of Intestinal Polyps in Msh2-deficient and Non-Msh2-deficient Multiple Intestinal Neoplasia Mice by a Specific Cyclooxygenase-2 Inhibitor and by a Dual Cyclooxygenase-1/2 Inhibitor. *Cancer Research*, Aout 2000, vol 61, n° 16, p 6131-6136.
125. OSHIMA, M., MURAI, N., KARGMAN, S., *et al.* Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apcdelta716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Research*, Février 2001, vol 61, n° 4, p 1733-1740.
126. YANG, W., VELCICH, A., MARIADASON, J., *et al.* P21 is an important determinant of intestinal cell response to sulindac in vitro and in vivo. *Cancer Research*, Aout 2001, vol 61, n° 16, p 6297-6302.
127. HUERTA, S., IRWIN, R.W., HEBERT, D., *et al.* 1alpha,25-(OH)(2)-D(3) and its synthetic analogue decrease tumor load in the Apc(min) Mouse. *Cancer Research*, Février 2002, vol 62, n° 3, p 741-746.
128. KISHIMOTO, Y., YASHIMA, K., MORISAWA, T., *et al.* Effects of long-term administration of sulindac on APC mRNA and apoptosis in colons of rats treated with azoxymethane. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Novembre 2002, vol 128, n° 11, p 589-595.
129. OHISHI, T., KISHIMOTO, Y., MIURA, N., *et al.* Synergistic effects of (-)-epigallocatechin gallate with sulindac against colon carcinogenesis of rats treated with azoxymethane. *Cancer letters*, Mars 2002, vol 177, n° 1, p 49-56.
130. RAO, C.V., INDRANIE, C., SIMI, B., *et al.* Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Research*, Janvier 2002, vol 62, n° 1, p 165-170.
131. KANG, S.Y., SEERAM, N.P., NAIR, M.G., *et al.* Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in Apc(Min) mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. *Cancer Letters*, Mai 2003, vol 194, n° 1, p 13-19.
132. ORII, S., YAMAGUCHI, T., ANZAI, H., *et al.* Chemoprevention for colorectal tumorigenesis associated with chronic colitis in mice via apoptosis. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, Mars 2003, vol 22, n° 1, p 41-46.
133. ORNER, G.A., DASHWOOD, W.M., BLUM, C.A., *et al.* Suppression of tumorigenesis in the Apc^{min} mouse: down-regulation of β -catenin signaling by a combination of tea plus sulindac. *Carcinogenesis*, 2003, vol 24, p 263-267.
134. YANG, K., FAN, K., KURIHARA, N., *et al.* Regional response leading to tumorigenesis after sulindac in small and large intestine of mice with Apc mutations. *Carcinogenesis*, Mars 2003, vol 24, n° 3, p 605-611.
135. EMAMI, K.H., NGUYEN, C., MA, H., *et al.* A small molecule inhibitor of β -catenin/cyclic AMP response element-binding protein transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Aout 2004, vol 101, n° 34, p 12682-12687.
136. JACOBY, R.F., COLE, C.E., HAWK, E.T., *et al.* Ursodeoxycholate/Sulindac combination treatment effectively prevents intestinal adenomas in a mouse model of polyposis. *Gastroenterology*, Septembre 2004, vol 127, n° 3, p 838-844.
137. SCHWARTZ, B., BIRK, Y., RAZ, A., *et al.* Nutritional-pharmacological combinations--a novel approach to reducing colon cancer incidence. *European journal of nutrition*, Aout 2004, vol 43, n° 4, p 221-229.
138. HU, Y., LE LEU, R.K., YOUNG, G.P. Sulindac corrects defective apoptosis and suppresses azoxymethane-induced colonic oncogenesis in p53 knockout mice. *International journal of cancer*, Octobre 2005, vol 116, n° 6, p 870-875.
139. IGNATENKO, N.A., BESSELSSEN, D.G., BASU ROY, U.K., *et al.* Dietary putrescine reduces the intestinal anticarcinogenic activity of sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Nutrition and Cancer*, 2006, vol 56, n° 2, p 172-181.
140. FENG, Y., NEALE, J.R., DOLL, M.A., *et al.* Chemoprevention of arylamine-induced colorectal aberrant crypts. *Experimental biology and medicine*, Janvier 2008, vol 233, n° 1, p 71-75.
141. IGNATENKO, N.A., BESSELSSEN, D.G., STRINGER, D.E., *et al.* Combination chemoprevention of intestinal carcinogenesis in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Nutrition and Cancer*, 2008, vol 60, Suppl. 1, p 30-35.
142. GREENSPAN, E.J., NICHOLS, F.C., ROSENBERG, D.W. Molecular alterations associated with sulindac resistant colon tumors in APC min mice. *Cancer Prevention Research*, Septembre 2010, vol 3, N° 9, p 1187-1197.
143. MARTIN, J.E., LE LEU, R.K., HU, Y., *et al.* R-flurbiprofen suppresses distal nonmucin-producing colorectal tumors in azoxymethane-treated rats, without suppressing eicosanoid production. *American journal of Physiology. Gastrointestinal Liver Physiology*, Juin 2010, vol 298, N° 6, G 860-864.
144. MLADENOVA, D., DANIEL, J.J., DAHLSTROM, J.E., *et al.* The NSAID sulindac is chemopreventive in the mouse distal colon but carcinogenic in the proximal colons via SMAC- dependent apoptosis. *Gut*. 2011 Mars ; 60(3): 350-60. Epub 2010 Oct 27.

145. QIU, W., WANG, X., LEIBOWITZ, B., *et al.* Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC- dependent apoptosis. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America* Novembre 2010, vol 107, N° 46, p 20027-20032.
146. ZIMMERS, T.A., GUTIERREZ, J.C., KONIARIS, J.C. Loss of GDF-15 abolishes sulindac chemoprevention in the ApcMin/+ mouse model of intestinal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Avril 2010, vol 136, N° 4, p 571-576.
147. SUH, N., REDDY, B.S., DE CASTRO, A., *et al.* Combination of atorvastatin with sulindac or naproxen profoundly inhibits colonic adenocarcinomas by suppressing the p65/beta-catenin/cyclin D1 signaling pathway in rats. *Cancer prevention Research*, Novembre 2011, vol 4, n° 11, p 1895-1902.
148. KAWAMORI, T., RAO, C.V., SEIBERT, K., *et al.* Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Research*, Février 1998, vol 58, n°3, p 409-412.
149. WARGOVITCH, M.J., JIMENEZ, A., McKEE, K., *et al.* Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis*, Juin 2000, vol 21, n° 6, p 1149-1155.
150. YAMADA, Y., YOSHIMI, N., HIROSE, Y., *et al.* Suppression of occurrence and advancement of β -catenin accumulated crypts, possible premalignant lesions of colon cancer, by selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. *Japanese Journal of Cancer Research*, Juin 2001, vol 92, n°6, p 617-623.
151. BUECHER, B., THOUMINOT, C., MENANTEAU, J., *et al.* Fructooligosaccharide associated with celecoxib reduces the number of aberrant crypt foci in the colon of rats. *Reproduction, nutrition, development*, Juillet - aout 2003, vol 43, n°4, p 347-356.
152. REDDY, B.S., PATLOLLA, J.M., SIMI, B., *et al.* Prevention of colon cancer by low doses of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor, administered in diet rich in ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Research*, Septembre 2005, vol 65, n° 17, p 8022-8027.
153. REDDY, B.S., WANG, C.X., KONG, A.N., *et al.* Prevention of azoxymethane induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatin, aspirin, and celecoxib in F344 rats. *Cancer research*, Avril 2006, vol 66, n°8, p 4542-4546.
154. SHPITZ, B., GILADI, N., SAGIV, E., *et al.* Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in rat model. *Digestion*, 2006, vol 74, n°3-4, p 140-144.
155. SWAMY, M.V., PATLOLLA, J.M., STEELE, V.E., *et al.* Chemoprevention of familial adenomatous polyposis by low doses of atorvastatin and celecoxib given individually and in combination to APC min mice. *Cancer research*, Juillet 2006, vol 66, n°14, p 7370-7377.
156. TOTH, B., COLES, M. Inhibition of large intestinal cancers by celecoxib using a serial sacrifice technique. *In vivo*, Juillet - Aout 2006, vol 20, n°4, p 453-457.
157. KANWAR, S.S., VAIPHEI, K., NERU, B., *et al.* Chemopreventive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the membrane lipid composition and fluidity parameters of the 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. *Drug and chemical toxicology*, 2007, vol 30, n°4, p 293-309.
158. AMOS-LANDGRAF, J.M., KWONG, L.N., KENDZIORSKI, C.M., *et al.* A target-selected APC-mutant rat kindred enhances the modeling of familial human colon cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Mars 2007, vol 104, n°10, p 4036-4041.
159. TALMADGE, J.E., HOOD, K.C., ZOBEL, L.C., *et al.* Chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibition reduces immature myeloid suppressor cell expansion. *International Immunopharmacology*, Février 2007, vol 7, n°2, p 140-151.
160. RAO, C.V., STEELE, V.E., SWAMY, M.V., *et al.* Inhibition of AOM-induced colorectal cancer by CP-31398, a TP53 modulator, alone or in combination with low doses of celecoxib in male F344 rats. *Cancer research*, Octobre 2009, vol 69, n°20, p 8175-8182.
161. YAN, M., MYUNG, S.J., FINK, S.P., *et al.* 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inactivation as a mechanism of resistance to celecoxib chemoprevention of colon tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Juin 2009, vol 106, n°23, p 9403-9413.
162. VAISH, V., TANWAR, L., SANYAL, S.N. The role of NF- κ B and PPAR γ in experimentally induced colorectal cancer and chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibitors. *Tumour biology*, Octobre 2010, vol 31, n°5, p 427-436.
163. SPECIAL DIETS SERVICES. Rat and Mouse No 1 maintenance. Adresse URL : <http://www.sdsdiets.com/pdfs/RM1P-E-FG.pdf>, visité le 11/03/2012.
164. REEVES, P.G., NIELSEN, F.H., FAHEY, G.C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents : final report of the american institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76 A rodent diet. *The journal of nutrition*, Novembre 1993, vol 123, n° 11, p 1939-1951.
165. REEVES, P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A. *The journal of Nutrition*, Mai 1997, vol 127, n° 5, p 8385-8415.
166. RESEARCH DIETS. Product data D 10001. Adresse URL : <http://www.researchdiets.com/pdf/Data%20Sheets/D10001.pdf>, visité le 16/02/2012
167. TEST DIET. AIN-76A Semi purified Diet (Also know # 5800 B). Adresse URL : <http://www.testdiet.com/PDF/58B0.pdf>, visité le 16/02/2012.

168. Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on Standards for Nutritional Studies. *The Journal of Nutrition*, Juillet 1977, vol 107, n° 7, p 1340-1348.
169. REDDY, B.S., SUGIE, S. Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Research*, 1988, vol 48, p 6642-6647.
170. REDDY, B.S., NAYINI, J., TOKUMO, K., *et al.* Chemoprevention of colon carcinogenesis by concurrent administration of piroxicam, a non steroidal antiinflammatory drug with d,l- α -difluoromethylornithine, an ornithine decarboxylase inhibitor, in diet. *Cancer Research*, 1990, vol 50, p 2562-2568.
171. HU, Y., McINTOSH, G.H., LE LEU, R.K., *et al.* Suppression of colorectal oncogenesis by selenium enriched milk proteins : apoptosis and k ras mutations. *Cancer Research*, Juin 2008, vol 68, n° 12, p 4936-4944.
172. LAB DIET. Laboratory autoclavable rodent diet 5010. Adresse URL : <http://labdiet.com/pdf/5010.pdf>, visité le 16/02/2012.
173. TURLEY, S.D., HANSEN, C.T. Rates of sterol synthesis in the liver and extrahepatic tissues of the SHR/N-corpulent rat, an animal with hyperlipidemia and insulin-independent diabetes. *Journal of Lipid Research*, 1986, vol 27, n° 12, p 486-496.
174. HARLAN LABORATORIES. Teklad LM-485 mouse/rat sterilizable diet. Adresse URL : http://www.harlan.com/products_and_services/research_models_and_services/laboratory_animal_diets/teklad_natural_ingredient_diets/teklad_traditional_diets/rodent_diets/teklad_lm485_mouse_rat_sterilizable_7012.hl, visité le 16/02/2012.
175. CLEA Japan. CLEA Rodent Diet CE-2. Adresse URL : <http://www.clea-japan.com/Feed/ce2.html>, visité le 20/08/2012.
176. HARLAN LABORATORIES. Teklad rodent diet 8604. Adresse URL : http://www.harlan.com/products_and_services/research_models_and_services/laboratory_animal_diets/teklad_natural_ingredient_diets/teklad_traditional_diets/rodent_diets/teklad_rodent_diet_8604.hl, visité le 16/08/2012.
177. DEEKS, J.J., HIGGINS, J.P.T. Statistical algorithms in Review Manager 5. *Article associé au logiciel Review Manager 5.1*, Aout 2010.
178. CHEVALIER, P., VAN DRIEL, M., VERMIERE E. Hétérogénéité dans les synthèses méthodiques et méta-analyses. *Minerva*, 2007, vol 6, n° 10, p 160-160.
179. TAYLOR, S., TWEEDIE, R. Trim and Fill : a simple funnel plot based method of testing and adjusting for publication bias in meta analyse. *Biometrics*, 2000, vol 56, n° 2, p 455-463.
180. CLAUZURE, C. Méta-analyse des effets chimioprotecteurs de la curcumine et du thé vert sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs. *Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*, 2007, 106 p.
181. TREDEZ, M. Méta-analyse des effets protecteurs des probiotiques sur la cancérogénèse colorectale chez les rongeurs. *Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*, 2008, 200 p.
182. HANNANT, S. 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 d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*, 2011, 103 p.
183. CORPET, D.E., PIERRE, F. 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*, Septembre 2005, vol 41, no 13, p 1911 – 1922.
184. ARBER, N., EAGLE, C.J., SPICAK, J., *and al.* Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *The New England Journal of Medicine*. Aout 2006, vol 355, n° 9, p 885-895.
185. GIARDIELLO, F.M., HAMILTON, S.R., KRUSH, A.J., *and al.* Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *The New England Journal of Medicine*. Mai 1993, vol 328, n° 18, p 1313-1316.
186. MEYSKENS, F.L., MCLAREN, C.E., PELOT, D., *et al.* Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prevention research*, Juin 2008, vol 1, no 1, p 32-38.
187. WECHTER, W.F., MURRAY, E.D., KANTOCI, D., *et al.* Treatment and survival study in the C57BL / 6J-APC (Min)/+(Min) mouse with R-flurbiprofen. *Life Sciences*. Janvier 2000, vol 66, no 8, p 745-753.

Annexes

Description des études

Sauf mention contraire les animaux sont euthanasiés à la fin de leur phase d'exposition à l'anti-inflammatoire non stéroïdien.

Lorsque le nombre d'individus composant une expérience est donné par un intervalle (n entre a et b), la valeur la plus basse est prise.

Les résultats correspondant à des données continues, sont donnés par : moyenne \pm écart type.

Notation : les différentes études sont nommées ainsi

Nom de l'auteur AA-chiffre 1-chiffre 2

AA : année de l'étude

Chiffre 1 : numéro de l'expérience (chaque étude pouvant comporter plusieurs expériences). Rq : dans chaque expérience, il y a 1 groupe contrôle pour un ou plusieurs groupes testés.

Chiffre 2 : numéro permettant de différencier les différents groupes composant une expérience.

1. Sulindac : description des études incorporées dans la méta-analyse.

Moorghen 1988 : A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice.

- Espèce : Femelle Balb / C Mice.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine ; début des injections à 8 semaines d'âge, 25 mg/kg en sous cutané, une fois par semaine, pendant 24 semaines (Expérience 1) ; pendant 17 semaines (Expérience 2).
- Durée d'exposition au Sulindac : 8 \rightarrow 32 semaines d'âge (24 semaines) (Expérience 1) ; 26.5 \rightarrow 36 semaines d'âge (9.5 semaines) (Expérience 2).
- Alimentation : Rat and mouse n°1 maintenance.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 38.
 - Moorghen 88-1-1 : n = 38, traitement : 5 mg/kg/jour de sulindac dans l'eau.
 - Incidence tumeur côlon : 34/38 (Contrôle 1) ; 16/38 (Moorghen 88-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 18.
 - Moorghen 88-2-1 : n = 18, traitement : 5 mg/kg/jour de sulindac dans l'eau.
 - Incidence tumeur côlon : 17/18 (Contrôle 1) ; 18/18 (Moorghen 88-2-1).

Pereira 1994 : Use of azoxymethane-induced foci of aberrant crypts in rat colon to identify potential cancer chemopreventive agents.

- Espèce : Rats mâles F 344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injection à 8 et 9 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané (Expérience 1) ; injection à 8 semaines d'âge, 30 mg/kg en sous cutané (Expérience 2).
- Durée d'exposition au Sulindac : 7 \rightarrow 12 semaines d'âge (5 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 14.
 - Pereira 94-1-1 : n = 14, traitement : 400 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Pereira 94-1-2 : n = 14, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon (segment de 12 cm débutant à l'anus) : 128.1 \pm 49.0 (Contrôle 1) ; 81.3 \pm 30.9 (Pereira 94-1-1) ; 118.2 \pm 55.8 (Pereira 94-1-2).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 5.
 - Pereira 94-2-1 : n = 6, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon (segment de 8 cm débutant à 4 cm de l'anus) : 25.8 \pm 4.9 (Contrôle 2) ; 15.3 \pm 7.8 (Pereira 94-2-1).

Rao 1995 : Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injection à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au sulindac : 5 \rightarrow 60 semaines d'âge (55 semaines) (Rao 95-1-1) (Rao 95-1-2) ; 22 \rightarrow 60 semaines d'âge (38 semaines) (Rao 95-1-3).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 36.
 - Rao 95-1-1 : n = 36, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Rao 95-1-2 : n = 36, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Rao 95-1-3 : n = 27, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence d'adénocarcinome invasif dans le côlon : 14/36 (Contrôle 1) ; 5/36 (Rao 95-1-1) ; 7/36 (Rao 95-1-2) ; 2/27 (Rao 95-1-3).
 - Incidence d'adénocarcinome non invasif dans le côlon : 24/36 (Contrôle 1) ; 13/36 (Rao 95-1-1) ; 7/36 (Rao 95-1-2) ; 6/27 (Rao 95-1-3).
 - Incidence d'adénocarcinome dans le côlon : 29/36 (Contrôle 1) ; 17/36 (Rao 95-1-1) ; 13/36 (Rao 95-1-2) ; 7/27 (Rao 95-1-3).

- Nombre d'adénocarcinomes invasifs par côlon : 0.53 ± 0.72 (Contrôle 1) ; 0.16 ± 4.2 (Rao 95-1-1) ; 0.22 ± 0.48 (Rao 95-1-2) ; 0.07 ± 0.26 (Rao 95-1-3).
- Nombre d'adénocarcinomes non invasifs par côlon : 0.97 ± 0.9 (Contrôle 1) ; 0.52 ± 0.84 (Rao 95-1-1) ; 0.22 ± 0.48 (Rao 95-1-2) ; 0.22 ± 0.42 (Rao 95-1-3).
- Nombre d'adénocarcinomes par côlon : 1.50 ± 1.14 (Contrôle 1) ; 0.68 ± 1.02 (Rao 95-1-1) ; 0.44 ± 0.66 (Rao 95-1-2) ; 0.29 ± 0.52 (Rao 95-1-3).

Beazer-Barclay 1996 : Sulindac supresses tumorigenesis in the Min mouse.

- Espèce : Min mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 28 → 94 jours d'âge (66 jours) (Beazer-Barclay 96-1-1) (Beazer-Barclay 96-1-2) ; -7 → 104 jours d'âge (exposition de la mère jusqu'au sevrage, puis de sa descendance) (111 jours) (Beazer-Barclay 96-1-3) ; 27 → 86 jours d'âge (59 jours) (Beazer-Barclay 96-2-1) (Beazer-Barclay 96-2-2) (Beazer-Barclay 96-3-1) (Beazer-Barclay 96-3-2) .
- Alimentation : Purina 5010 à volonté (Expérience 1) ; AIN 93G (Expérience 2 et 3).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 34.
 - Beazer-Barclay 96-1-1 : n = 33, traitement : 21 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Beazer-Barclay 96-1-2 : n = 32, traitement : 84 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Beazer-Barclay 96-1-3 : n = 36, traitement : 84 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de tumeurs par intestin (GI + IG) : 48.6 ± 27 (Contrôle 1) ; 52.3 ± 28.5 (Beazer-Barclay 96-1-1) ; 29.7 ± 17.9 (Beazer-Barclay 96-1-2) ; 22.3 ± 17.2 (Beazer-Barclay 96-1-3).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 36
 - Beazer-Barclay 96-2-1 : n = 32, traitement : 167 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Beazer-Barclay 96-2-2 : n = 34, traitement : 334 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin (GI + IG) : 32.7 ± 17.5 (Contrôle 2) ; 12.4 ± 5.5 (Beazer-Barclay 96-2-1) ; 9.8 ± 5.4 (Beazer-Barclay 96-2-2).
- Expérience 3
 - Contrôle 3 (observation microscopique du groupe 2) : n = 10.
 - Beazer-Barclay 96-3-1 (observation microscopique du groupe 96-2-1) : n = 11, traitement : 167 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Beazer-Barclay 96-3-2 (observation microscopique du groupe 96-2-2) : n = 10, traitement : 334 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF sur une portion de l'appareil gastro-intestinal (Swiss Rolls) : 5.9 ± 4.3 (Contrôle 3) ; 3.7 ± 2.3 (Beazer-Barclay 96-3-1) ; 2.3 ± 2.5 (Beazer-Barclay 96-3-2).

Boobol 1996 : Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis.

- Espèce : Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 - 6 semaines → 110 jours d'âge (≈ 10 semaines).
- Alimentation : AIN 76A avec 0.001% d'éthoxyquinine.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 9.
 - Boobol 96-1-1 : n = 10, traitement : 0.5 ± 0.1 mg/jour (≈ 160 ppm) de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de tumeurs (adénomes) par intestin : 11.9 ± 7.8 (Contrôle 1) ; 0.1 ± 0.3 (Boobol 96-1-1).
 - Nombre de tumeurs (adénomes) dans le duodénum : 0.8 ± 0.9 (Contrôle 1) ; 0 (Boobol 96-1-1).
 - Nombre de tumeurs (adénomes) dans le jéjunum + iléon : 10.7 ± 7.2 (Contrôle 1) ; 0 (Boobol 96-1-1).
 - Nombre de tumeurs (adénomes) dans le gros intestin : 0.4 ± 2.1 (Contrôle 1) ; 1 (Boobol 96-1-1).

Charalambous 1996 : Sulindac and indomethacin inhibit formation of aberrant crypt foci in the colons of dimethyl hydrazine treated rats.

- Espèce : Rats mâles Sprague Dawley.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, à 6 semaines d'âge, administration de deux doses par voie orale, à 3 jours d'intervalle et à la dose de 25 mg/kg.
- Durée d'exposition au sulindac : 6 → 9 semaines d'âge (3 semaines).
- Alimentation : Clark King GR2⁺.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 37, traitement : gavage d'une suspension à 0.5% de méthyle cellulose.
 - Charalambous 96-1-1 : n = 20, traitement : sulindac 3 mg/kg souris, 2 fois par jour, par gavage, via une suspension à 0.5% de méthyle cellulose.
 - Charalambous 96-1-2 : n = 18, traitement : sulindac 10 mg/kg souris, 2 fois par jour, par gavage, via une suspension à 0.5% de méthyle cellulose.
 - (Résultats mesurés) Nombre ACF par côlon : 196.8 ± 80.9 (Contrôle 1) ; 164.9 ± 71.6 (Charalambous 96-1-1) ; 125.0 ± 56.4 (Charalambous 96-1-2).

Oshima 1996 : Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2).

- Espèce : APC^{Δ716 +/-} mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 3 → 11 semaines d'âge (8 semaines).
- Alimentation : non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 8.
 - Oshima 96-1-1 : n = 8, traitement : 120 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin : 424 ± 136 (Contrôle 1) ; 312 ± 117 (Oshima 96-1-1).
 - Nombre de polypes par côlon : 1.8 ± 1.4 (Contrôle 1) ; 0.9 ± 0.9 (Oshima 96-1-1).

Reddy 1996 : Evaluation of cyclooxygenase 2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 → 16 semaines d'âge (11 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.

- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Reddy 96-1-1 : n = 12, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 120 ± 15 (Contrôle 1) ; 77 ± 14 (Reddy 96-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 16 ± 6.5 (Contrôle 1) ; 11 ± 6.3 (Reddy 96-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 35 ± 7.7 (Contrôle 1) ; 24 ± 8.5 (Reddy 96-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 34 ± 4.6 (Contrôle 1) ; 21 ± 6.6 (Reddy 96-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 35 ± 7.9 (Contrôle 1) ; 21 ± 5.8 (Reddy 96-1-1).

Takahashi 1996 : Suppression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rat colon by nimesulide, a selective inhibitor of cyclooxygenase 2.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injections à 6 et 7 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au sulindac : 6 → 10 semaines d'âge (4 semaines).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 9.
 - Takahashi 96-1-1 : n = 9, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence ACF côlon : 9/9 (Contrôle 1) ; 9/9 (Takahashi 96-1-1).
 - Nombre d'ACF par côlon : 194.7 ± 45.8 (Contrôle 1) ; 177.6 ± 23.7 (Takahashi 96-1-1).
 - Nombre d'AC par côlon : 341.4 ± 95.8 (Contrôle 1) ; 335.6 ± 40.2 (Takahashi 96-1-1).

Chiu 1997 : Sulindac causes rapid regression of preexisting tumors in Min/+ mice independent of prostaglandin biosynthesis.

- Espèce : Min Mice.
- Durée d'exposition au sulindac : 35-40 → 60 jours d'âge (20-25 jours).
- Alimentation : AIN 93G (supplémenté à 1.5% en acide oléique) (Expérience 1) ; AIN 93G (supplémenté à 1.5% en acide arachidonique).
- Expérience 1
 - Contrôle : n = 5.
 - Shiu 97-1-1 : n = 5, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin : 40.2 ± 6.9 (Contrôle 1) ; 1.8 ± 1.3 (Shiu 97-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 5.
 - Shiu 97-2-1 : n = 5, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin : 34.2 ± 14.3 (Contrôle 2) ; 5.8 ± 0.9 (Shiu 97-2-1).

Piazza 1997 : Sulindac sulfone inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats without reducing prostaglandin levels.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 8 → 39 semaines d'âge (31 semaines).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 30.
 - Piazza 97-1-1 : n = 30, traitement : 400 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur côlon : 24/30 (Contrôle 1) ; 12/30 (Piazza 97-1-1).
 - Incidence adénome côlon : 23/30 (Contrôle 1) ; 9/30 (Piazza 97-1-1).
 - Incidence carcinome côlon : 16/30 (Contrôle 1) ; 4/30 (Piazza 97-1-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 2.00 ± 1.70 (Contrôle 1) ; 0.53 ± 0.73 (Piazza 97-1-1).
 - Nombre d'adénomes par côlon : 1.03 ± 0.72 (Contrôle 1) ; 0.37 ± 0.61 (Piazza 97-1-1).
 - Nombre de carcinomes par côlon : 0.97 ± 1.33 (Contrôle 1) ; 0.17 ± 0.46 (Piazza 97-1-1).

Rao 1998 : Chemopreventive effect of squalene on colon cancer.

- Espèce : Rats mâles F 344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 → 16 semaines d'âge (11 semaines).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Rao 98-1-1 : n = 12, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 114 ± 52 (Contrôle 1) ; 54 ± 19.4 (Rao 98-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 15 ± 8.7 (Contrôle 1) ; 4.5 ± 2.8 (Rao 98-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 41 ± 21.5 (Contrôle 1) ; 18 ± 8.3 (Rao 98-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 30 ± 15.2 (Contrôle 1) ; 15 ± 6.2 (Rao 98-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 29 ± 11.1 (Contrôle 1) ; 16 ± 7.3 (Rao 98-1-1).

Agarwal 1999 : Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac.

- Espèce : Rats mâle F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 → 17 semaines d'âge (12 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Agarwal 99-1-1 : n = 12, traitement : 80 ppm de sulindac dans la nourriture.
 - Nombre d'ACF par côlon : 161 ± 41.6 (Contrôle 1) ; 137 ± 18.7 (Agarwal 99-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 23 ± 7.6 (Contrôle 1) ; 30 ± 10.4 (Agarwal 99-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 47 ± 9.4 (Contrôle 1) ; 39 ± 9.4 (Agarwal 99-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 51 ± 11.1 (Contrôle 1) ; 34 ± 9.7 (Agarwal 99-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 40 ± 15.6 (Contrôle 1) ; 36 ± 7.3 (Agarwal 99-1-1).

Ritland 1999 : Evaluation of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for cancer chemoprevention: lack of efficacy against nascent adenomatous polyps in the Apc(Min) mouse.

- Espèce : Min mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 4 semaines → ≈ 100 jours d'âge (72-77 jours au total)
- Alimentation : Purina 5010.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 11.
 - Ritland 99-1-1 : n = 9, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de tumeurs par intestin : 84.0 ± 26.2 (Contrôle 1) ; (Résultats mesurés) 14.4 ± 9.0 (Ritland 99-1-1).

Kishimoto 2000 : Sulindac and a cyclooxygenase-2 inhibitor, etodolac, increase APC mRNA in the colon of rats treated with azoxymethane.

- Espèce : Rats mâles F 344.
- Carcinogène : Azoxyméthane ; injections à 6, 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 6 → 10 semaines d'âge (4 semaines).
- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 9.
 - Kishimoto 00-1-1 : n = 7, traitement : 10 mg/kg de sulindac *per os* trois fois par semaine, par gavage via une solution à 5% de gomme arabique.
 - Incidence ACF côlon : 9/9 (Contrôle 1) ; 7/7 (Kishimoto 00-1-1).
 - Nombre d'ACF par côlon : 47.6 ± 5.2 (Contrôle 1) ; 23.4 ± 6.8 (Kishimoto 00-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 14 ± 4.9 (Contrôle 1) ; 8.4 ± 4.3 (Kishimoto 00-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 24.7 ± 4.2 (Contrôle 1) ; 10.4 ± 3.6 (Kishimoto 00-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 5.9 ± 1.8 (Contrôle 1) ; 3.4 ± 2.2 (Kishimoto 00-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 3.0 ± 2.0 (Contrôle 1) ; 1.1 ± 0.6 (Kishimoto 00-1-1).

Petrik 2000 : Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not alpha-linolenic, conjugated linoleic or gamma-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/+) mice.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 7 semaines → 87-89 jours d'âge (≈ 12,5 semaines).
- Alimentation : US 17.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Petrik 00-1-1 : n = 8, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin : 35 ± 14.2 (Contrôle 1) ; 2.4 ± 1.4 (Petrik 00-1-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1.3 ± 1.9 (Contrôle 1) ; 0.1 ± 0.3 (Petrik 00-1-1).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle : 33.7 ± 14.2 (Contrôle 1) ; 2.3 ± 1.4 (Petrik 00-1-1).

Torrance 2000 : Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 4 semaines → 88 jours d'âge (60 jours)
- Alimentation : AIN 93 G.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Torrance 00-1-1 : n = 10, traitement : 150 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin : 17.2 ± 8.3 (Contrôle 1) ; 4.5 ± 3.8 (Torrance 00-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 36.
 - Torrance 00-2-1 : n = 36, traitement : 150 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin : 32.3 ± 20.7 (Contrôle 2) ; 10.0 ± 6.6 (Torrance 00-2-1).
- Expérience 3
 - Contrôle 3 : n = 14
 - Torrance 00-3-1 : n = 14, traitement : 37.5 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin : 19.5 ± 14.1 (Contrôle 3) ; 20.6 ± 11.8 (Torrance 00-3-1).

Lal 2001 : Suppression of Intestinal Polyps in Msh2-deficient and Non-Msh2-deficient Multiple Intestinal Neoplasia Mice by a Specific Cyclooxygenase-2 Inhibitor and by a Dual Cyclooxygenase-1/2 Inhibitor.

- Espèce : APC^{+/+} / Msh2^{+/+} et APC^{+/+} / Msh2^{+/+} (Expérience 1); APC^{+/+} / Msh2^{-/-} (Expérience 2).
- Durée d'exposition au sulindac : 3 → 25 semaines d'âge (22 semaines) (Expérience 1) ; 3 → 7 semaines d'âge (4 semaines) (Expérience 2).
- Alimentation : Purina 5010.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 17.
 - Lal 01-1-1 : n = 11, traitement : 13 mg/kg de souris/jour de sulindac via l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin grêle : 39 ± 21 (Contrôle 1) ; 27 ± 17 (Lal 01-1-1).
 - Nombre de polypes par gros intestin : 4.8 ± 1.8 (Contrôle 1) ; 5.0 ± 3.2 (Lal 01-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 12.
 - Lal 01-2-1 : n = 11, traitement : 13 mg/kg de souris/jour de sulindac via l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin grêle : 341 ± 43 (Contrôle 2) ; 278 ± 80 (Lal 01-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes dans le 1/3 proximal de l'intestin grêle : 87 ± 26 (Contrôle 2) ; 77 ± 24 (Lal 01-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes dans le 1/3 médian de l'intestin grêle : 123 ± 18 (Contrôle 2) ; 81 ± 23 (Lal 01-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes dans le 1/3 distal de l'intestin grêle : 129 ± 37 (Contrôle 2) ; 119 ± 52 (Lal 01-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes par gros intestin : 13 ± 8 (Contrôle 2) ; 15 ± 8 (Lal 01-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre d'ACF par gros intestin : 47 ± 35 (Contrôle 2) ; 35 ± 21 (Lal 01-2-1).

Oshima 2001: Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apcdelta716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor.

- Espèce : APC^{Δ716} Mice.
- Durée d'exposition au sulindac : 3 → 11 semaines d'âge (8 semaines).

- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle : n = 6.
 - Oshima 01-1-1 : n = 5, traitement : 150 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de polypes par intestin : 201 ± 63.4 (Contrôle1) ; 124 ± 65.6 (Oshima 01-1-1).

Yang 2001 : P21 is an important determinant of intestinal cell response to sulindac in vitro and in vivo.

- Espèce : APC 1638^{+/+} Mice.
- Durée d'exposition au sulindac : 4 → 40 semaines d'âge (36 semaines).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 9.
 - Yang 01-1-1 : n = 15, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur intestin grêle : 8/9 (contrôle 1) ; 8/15 (Yang 01-1-1).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle : 1.67 ± 0.99 (Contrôle 1) ; 0.73 ± 0.85 (Yang 01-1-1).

Huerta 2002 : 1alpha,25-(OH)(2)-D(3) and its synthetic analogue decrease tumor load in the Apc(min) Mouse.

- Espèce : Min Mice.
- Durée d'exposition au sulindac : 5 → 15 semaines d'âge (10 semaines).
- Alimentation : AIN 93G.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Huerta 02-1-1 : n = 10, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de polypes dans l'intestin grêle proximal (section de 4 cm, duodenum) : 4.1 ± 1.4 (Contrôle1) ; 3.1 ± 2.2 (Huerta 02-1-1).
 - Nombre de polypes dans l'intestin grêle médial (section de 4 cm, jéjunum) : 4.8 ± 2.8 (Contrôle1) ; 1.4 ± 0.9 (Huerta 02-1-1).
 - Nombre de polypes dans l'intestin grêle distal (section de 4 cm, iléon) : 3.5 ± 2.1 (Contrôle1) ; 1.4 ± 1.3 (Huerta 02-1-1).
 - Nombre de polypes par côlon (entier) : 4.5 ± 2.4 (Contrôle1) ; 3.0 ± 1.4 (Huerta 02-1-1).
 - Nombre de polypes dans l'intestin (3 sections de 4 cm d'intestin grêle + côlon en entier) : 17.4 ± 4.5 (Contrôle1) ; 8.9 ± 4.5 (Huerta 02-1-1).

Kishimoto 2002 : Effects of long-term administration of sulindac on APC mRNA and apoptosis in colons of rats treated with azoxymethane.

- Espèce : Rats mâle F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 6, 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 6 → 10 semaines d'âge (4 semaines) (Expérience 1), 6 → 46 semaines d'âge (40 semaines) (Expérience 2).
- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 5.
 - Kishimoto 02-1-1 : n = 6, traitement : 10 mg/kg *per os* trois fois par semaine, par gavage via une solution à 5% de gomme arabique.
 - Incidence ACF côlon : 5/5 (Contrôle 1) ; 6/6 (Kishimoto 02-1-1).
 - Nombre d'ACF par côlon : 42.6 ± 4.1 (Contrôle 1) ; 23.2 ± 6.3 (Kishimoto 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 12 ± 4.7 (Contrôle 1) ; 7.4 ± 4.1 (Kishimoto 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 22.5 ± 4.2 (Contrôle 1) ; 10.6 ± 3.5 (Kishimoto 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 5.1 ± 1.2 (Contrôle 1) ; 3.1 ± 2.0 (Kishimoto 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 3.0 ± 0.7 (Contrôle 1) ; 2.1 ± 0.6 (Kishimoto 02-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 5.
 - Kishimoto 02-2-1 : n = 6, traitement : 10 mg/kg *per os* trois fois par semaine, par gavage via une solution à 5% de gomme arabique.
 - Incidence ACF côlon : 5/5 (Contrôle 2) ; 6/6 (Kishimoto 02-2-1).
 - Nombre d'ACF par côlon : 53.6 ± 5.2 (Contrôle 2) ; 26.4 ± 6.8 (Kishimoto 02-2-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 10 ± 4.5 (Contrôle 2) ; 4.5 ± 4.3 (Kishimoto 02-2-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 14.4 ± 4.0 (Contrôle 2) ; 9.4 ± 3.6 (Kishimoto 02-2-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 10.1 ± 1.8 (Contrôle 2) ; 5.4 ± 2.2 (Kishimoto 02-2-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 19.2 ± 2.0 (Contrôle 2) ; 7.1 ± 0.6 (Kishimoto 02-2-1).

Ohishi 2002 : Synergistic effects of (-)-epigallocatechin gallate with sulindac against colon carcinogenesis of rats treated with azoxymethane.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 6, 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Sulindac : 6 → 10 semaines d'âge (4 semaines).
- Alimentation : aliment + eau (Expérience 1) ; aliment + eau (+ 0.01% d'égigallocatechine gallate) (Expérience 2).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 7.
 - Ohishi 02-1-1 : n = 7, traitement : 10 mg/kg *per os*, trois fois par semaines, par gavage, via une solution à 5% de gomme d'arabique.
 - Incidence ACF côlon : 7/7 (Contrôle 1) ; 7/7 (Ohishi 02-1-1).
 - Nombre d'ACF par côlon : 46.2 ± 4.9 (Contrôle 1) ; 21.4 ± 3.4 (Ohishi 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 13.5 ± 4.8 (Contrôle 1) ; 5.6 ± 0.9 (Ohishi 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 24.1 ± 4.3 (Contrôle 1) ; 10.4 ± 2.9 (Ohishi 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 5.5 ± 1.9 (Contrôle 1) ; 3.6 ± 1.5 (Ohishi 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 3.1 ± 2.0 (Contrôle 1) ; 0.8 ± 0.8 (Ohishi 02-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 6.
 - Ohishi 02-2-1 : n = 5, traitement : 10 mg/kg *per os*, trois fois par semaines, par gavage, via une solution à 5% de gomme d'arabique.
 - Incidence ACF côlon : 6/6 (Contrôle 2) ; 5/5 (Ohishi 02-2-1).
 - Nombre d'ACF par côlon : 19.5 ± 5.8 (Contrôle 2) ; 10.0 ± 3.2 (Ohishi 02-2-1).

- Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 7.2 ± 3.9 (Contrôle 2) ; 3.2 ± 1.1 (Ohishi 02-2-1).
- Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 6.3 ± 3.4 (Contrôle 2) ; 4.6 ± 1.8 (Ohishi 02-2-1).
- Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 4.5 ± 1.5 (Contrôle 2) ; 1.8 ± 0.8 (Ohishi 02-2-1).
- Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 1.7 ± 2.0 (Contrôle 2) ; 0.4 ± 0.9 (Ohishi 02-2-1).

Rao 2002 : Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au sulindac : 5 → 16 semaines d'âge (11 semaines).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Rao 02-1-1 : n = 12, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 120 ± 23.2 (Contrôle 1) ; 84.9 ± 14.2 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 23.4 ± 6.6 (Contrôle 1) ; 23.3 ± 6.2 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 30.8 ± 9 (Contrôle 1) ; 28.0 ± 5.2 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 37.6 ± 7.6 (Contrôle 1) ; 17.3 ± 5.9 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 28.9 ± 6.9 (Contrôle 1) ; 16.5 ± 3.1 (Rao 02-1-1).

Kang 2003 : Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in Apc(Min) mice and reduce proliferation of human colon cancer cells.

- Espèce : APC Min mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 → 15 semaines d'âge (10 semaines).
- Alimentation : AIN 93G modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Kang 03-1-1 : n = 10, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre d'adénomes par caecum : 2.3 ± 1.9 (Contrôle 1) ; 4 ± 1.6 (Kang 03-1-1).
 - Nombre d'adénomes par côlon : 3.7 ± 2.2 (Contrôle 1) ; 5.3 ± 1.9 (Kang 03-1-1).
 - Nombre d'adénomes par intestin grêle : 58 ± 41.1 (Contrôle 1) ; 28 ± 37.9 (Kang 03-1-1).

Orii 2003 : Chemoprevention for colorectal tumorigenesis associated with chronic colitis in mice via apoptosis.

- Espèce : Mâle CBA/J mice.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injection à 7 semaines d'âge, par voie intra péritonéale, à la dose de 7.4 mg/kg.
- Durée d'exposition au Sulindac : 7 → 17 semaines d'âge (10 semaines).
- Alimentation : aliment + eau (+3% dextran sulfate sodium).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 28.
 - Orii 03-1-1 : n = 27, traitement : eau complétementée en sulindac (+8.4%).
 - Nombre de tumeurs par côlon: 3.3 ± 3.5 (contrôle 1) ; 1.4 ± 0.8 (Orii 03-1-1).
 - Nombre d'ACF par côlon: 4.4 ± 1.5 (contrôle 1) ; 2.6 ± 1.4 (Orii 03-1-1).

Orner 2003 : Suppression of tumorigenesis in the *Apc^{min}* mouse: down-regulation of β -catenin signaling by a combination of tea plus sulindac.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 → 17 semaines d'âge (12 semaines).
- Alimentation : AIN 93 G (Expérience 1) ; AIN 93 G (+1.5% thé blanc) (Expérience 2).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 8.
 - Orner 03-1-1 : n = 8, traitement : 80 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de polypes par intestin : 30.88 ± 9.56 (Contrôle 1) ; 16.67 ± 6.51 (Orner 03-1-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes par iléon: 19.9 ± 6.5 (Contrôle 1) ; 10.5 ± 4 (Orner 03-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 8.
 - Orner 03-2-1 : n = 8, traitement : 80 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de polypes par intestin : 13.11 ± 0.28 (Contrôle 2) ; 7.67 ± 4.21 (Orner 03-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes par iléon: 6.5 ± 7.1 (Contrôle 2) ; 2.0 ± 2.0 (Orner 03-2-1).

Yang 2003 : Regional response leading to tumorigenesis after sulindac in small and large intestine of mice with Apc mutations.

- Espèce : Min Mice.
- Durée d'exposition au sulindac : 4 → 13 semaines d'âge (9 semaines).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Yang 03-1-1 : n = 10, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'aliment.
 - Yang 03-1-2 : n = 10, traitement : 180 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Incidence tumeur intestin : 10/10 (Contrôle 1) ; 10/10 (Yang 03-1-1) ; 10/10 (Yang 03-1-2).
 - Incidence tumeur intestin grêle : 10/10 (Contrôle 1) ; 7/10 (Yang 03-1-1) ; 10/10 (Yang 03-1-2).
 - Incidence tumeur gros intestin : 3/10 (Contrôle 1) ; 10/10 (Yang 03-1-1) ; 10/10 (Yang 03-1-2).
 - Nombre de tumeurs par intestin : 37.1 ± 16.8 (Contrôle 1) ; 5.5 ± 7.6 (Yang 03-1-1) ; 14.9 ± 12.3 (Yang 03-1-2).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle : 36.7 ± 16.8 (Contrôle 1) ; 3.4 ± 7.0 (Yang 03-1-1) ; 11.1 ± 11.7 (Yang 03-1-2).
 - Nombre de tumeurs par gros intestin : 0.4 ± 0.6 (Contrôle 1) ; 2.1 ± 1.3 (Yang 03-1-1) ; 3.8 ± 1.3 (Yang 03-1-2).

Emami 2004 : A small molecule inhibitor of β -catenin/cyclic AMP response element-binding protein transcription.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 7 → 16 semaines d'âge (9 semaines).
- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1

- Contrôle 1 : n = 10.
- Emami 04-1-1 : n = 6, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
- Nombre de polypes par intestin : 69.2 ± 15.2 (Contrôle 1) ; 38.3 ± 8.6 (Emami 04-1-1).
- Nombre de polypes par intestin grêle : 67.4 ± 15.8 (Contrôle 1) ; 37.8 ± 9.1 (Emami 04-1-1).
- Nombre de polypes par côlon : 1.8 ± 1.6 (Contrôle 1) ; 0.4 ± 0.5 (Emami 04-1-1).

Jacoby 2004 : Ursodeoxycholate/Sulindac combination treatment effectively prevents intestinal adenomas in a mouse model of polyposis.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 30 → 80 jours d'âge (50 jours).
- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Jacoby 04-1-1 : n = 12, traitement : 50 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Jacoby 04-1-2 : n = 11, traitement : 150 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Jacoby 04-1-3 : n = 12, traitement : 150 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par souris (côlon + 3 segments de 4cm d'intestin grêle) : 18.3 ± 7.7 (Contrôle 1) ; 11.1 ± 4.1 (Jacoby 04-1-1) ; 4.3 ± 3.3 (Jacoby 04-1-2) ; 5.3 ± 4.9 (Jacoby 04-1-3).
 - Nombre de tumeurs par duodénum (portion de 4 cm) : 4.7 ± 1.8 (Contrôle 1) ; 3.4 ± 1.9 (Jacoby 04-1-1) ; 1.4 ± 1.1 (Jacoby 04-1-2) ; 1.9 ± 1.8 (Jacoby 04-1-3).
 - Nombre de tumeurs par jéjunum (portion de 4 cm) : 6.4 ± 3.7 (Contrôle 1) ; 3.4 ± 2.5 (Jacoby 04-1-1) ; 1.3 ± 1.8 (Jacoby 04-1-2) ; 1.2 ± 1.7 (Jacoby 04-1-3).
 - Nombre de tumeurs par iléon (portion de 4 cm) : 6.3 ± 2.6 (Contrôle 1) ; 3.5 ± 3.3 (Jacoby 04-1-1) ; 0.9 ± 0.9 (Jacoby 04-1-2) ; 1.3 ± 1.7 (Jacoby 04-1-3).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 0.9 ± 1.1 (Contrôle 1) ; 0.8 ± 0.9 (Jacoby 04-1-1) ; 0.7 ± 0.9 (Jacoby 04-1-2) ; 0.7 ± 1.1 (Jacoby 04-1-3).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 8.
 - Jacoby 04-2-1 : n = 8, traitement : 75 ppm sulindac dans l'alimentation.
 - Jacoby 04-2-2 : n = 8, traitement : 150 ppm sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par souris (côlon + 3 segments de 4 cm d'intestin grêle) : 17.9 ± 7.8 (Contrôle 2) ; 6.4 ± 3.7 (Jacoby 04-2-1) ; 1.6 ± 0.4 (Jacoby 04-2-2).
 - Nombre de tumeurs par duodénum (portion de 4 cm) : 5.0 ± 2.2 (Contrôle 2) ; 2.6 ± 2.4 (Jacoby 04-2-1) ; 0.8 ± 1.2 (Jacoby 04-2-2).
 - Nombre de tumeurs par jéjunum (portion de 4 cm) : 6.5 ± 3.6 (Contrôle 2) ; 1.6 ± 1.1 (Jacoby 04-2-1) ; 0.4 ± 0.5 (Jacoby 04-2-2).
 - Nombre de tumeurs par iléon (portion de 4 cm) : 6.4 ± 2.8 (Contrôle 2) ; 1.9 ± 1.5 (Jacoby 04-2-1) ; 0.4 ± 0.5 (Jacoby 04-2-2).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 0.0 ± 0.0 (Contrôle 2) ; 0.3 ± 0.5 (Jacoby 04-2-1) ; 0.1 ± 0.4 (Jacoby 04-2-2).
- Expérience 3
 - Contrôle 3 : n = 7, traitement : ursodeoxycholate 500 ppm dans l'alimentation (30 → 80 jours)
 - Jacoby 04-3-1 : n = 8, traitement : 75 ppm sulindac + 500 ppm d'ursodeoxycholate dans l'alimentation
 - Nombre de tumeurs par souris (côlon + 3 segments de 4 cm d'intestin grêle) : 14.0 ± 4.5 (Contrôle 3) ; 5.3 ± 1.9 (Jacoby 04-3-1)
 - Nombre de tumeurs par duodénum (portion de 4 cm) : 4.4 ± 1.0 (Contrôle 3) ; 2.1 ± 0.7 (Jacoby 04-3-1)
 - Nombre de tumeurs par jéjunum (portion de 4 cm) : 4.9 ± 2.1 (Contrôle 3) ; 1.7 ± 1.1 (Jacoby 04-3-1)
 - Nombre de tumeurs par iléon (portion de 4 cm) : 4.7 ± 2.5 (Contrôle 3) ; 1.1 ± 1.3 (Jacoby 04-3-1)
 - Nombre de tumeurs par côlon : 0.0 ± 0.0 (Contrôle 3) ; 0.3 ± 0.5 (Jacoby 04-3-1)
- Expérience 4
 - Contrôle 4 : n = 6, traitement : ursodeoxycholate 1500 ppm dans l'alimentation.
 - Jacoby 04-4-1 : n = 7, traitement : 75 ppm sulindac + 1500 ppm d'ursodeoxycholate dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par souris (côlon + 3 segments de 4 cm d'intestin grêle) : 12.3 ± 4.2 (Contrôle 4) ; 3.1 ± 2.3 (Jacoby 04-4-1).
 - Nombre de tumeurs par duodénum (portion de 4 cm) : 3.8 ± 3.5 (Contrôle 4) ; 1.0 ± 1.2 (Jacoby 04-4-1).
 - Nombre de tumeurs par jéjunum (portion de 4 cm) : 3.3 ± 2.1 (Contrôle 4) ; 1.6 ± 0.8 (Jacoby 04-4-1).
 - Nombre de tumeurs par iléon (portion de 4 cm) : 5.2 ± 3.0 (Contrôle 4) ; 0.4 ± 1.1 (Jacoby 04-4-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 0.0 ± 0.0 (Contrôle 4) ; 0.1 ± 0.4 (Jacoby 04-4-1) .

Schwartz 2004 : Nutritional-pharmacological combinations--a novel approach to reducing colon cancer incidence.

- Espèce : Rats mâles Sprague Dawley.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, 5 injections, chacune espacée d'une semaine, par voie sous cutanée, à la dose de 40 mg/kg.
- Durée d'exposition au sulindac : 9 → 11 semaines après la 1^{er} injection de DMH (2 semaines).
- Alimentation : AIN 76A (+ 4% huile d'olive) (Expérience 1) ; AIN 76A (+ 15% huile d'olive) (Expérience 2) ; AIN 76A (+ 4% huile de soja) (Expérience 3) ; AIN 76A (+ 15% huile de soja) (Expérience 4).

Expérience 1

- Contrôle 1 : n = 10.
- Schwartz 04-1-1 : n = 10, traitement : 80 ppm de sulindac dans l'alimentation.
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon distal) : 44.1 ± 3.4 (Contrôle 1) ; 9.3 ± 3.4 (Schwartz 04-1-1).
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon proximal) : 45.5 ± 3.1 (Contrôle 1) ; 14.1 ± 3.1 (Schwartz 04-1-1).

Expérience 2

- Contrôle 2 : n = 10.
- Schwartz 04-2-1 : n = 10, traitement : 80 ppm de sulindac dans l'alimentation.
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon distal) : 27.1 ± 3.8 (Contrôle 2) ; 6.8 ± 3.0 (Schwartz 04-2-1).
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon proximal) : 29.8 ± 3.8 (Contrôle 2) ; 9.4 ± 2.8 (Schwartz 04-2-1).

Expérience 3

- Contrôle 3 : n = 10.
- Schwartz 3 : n = 10, traitement : 80 ppm de sulindac dans l'alimentation.
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon distal) : 32.2 ± 5.1 (Contrôle 3) ; 24.6 ± 5.1 (Schwartz 04-3-1).
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon proximal) : 39.0 ± 5.7 (Contrôle 3) ; 28.8 ± 5.0 (Schwartz 04-3-1).

Expérience 4

- Contrôle 4 : n = 10.
- Schwartz 4 : n = 10, traitement : 80 ppm de sulindac dans l'alimentation.
- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon distal) : 34.0 ± 8.1 (Contrôle 4) ; 29.7 ± 6.4 (Schwartz 04-4-1).

- (Résultats mesurés) Nombre d'ACF (côlon proximal) : 40.8 ± 8.2 (Contrôle 4) ; 42.4 ± 6.3 (Schwartz 04-4-1).

REMARQUE : ici le nombre d'ACF par côlon n'est pas disponible, nous avons par contre le nombre d'ACF par côlon proximal et distal. Faire l'addition des deux n'est pas juste d'un point de vue statistique. Cependant l'effet standardisé est très similaire entre les deux groupes. Nous avons arbitrairement décidé d'inclure les valeurs correspondant au nombre d'ACF par côlon proximal à l'endpoint « nombre d'ACF par côlon ».

Hu 2005 : Sulindac corrects defective apoptosis and suppresses azoxymethane-induced colonic oncogenesis in p53 knockout mice.

- Espèce : P53^{+/+} (Expérience 1), P53^{+/-} (Expérience 2), P53^{-/-} (Expérience 3) Mice.
- Carcinogène : Azoxyméthane, 3 injections à 6 semaines d'âge, par voie intra péritonéale, à la dose de 20 mg/kg.
- Durée d'exposition au Sulindac : 4 → 26 semaines (22 semaines).
- Alimentation : non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 22.
 - Hu 05-1-1 : n = 24, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Incidence tumeur côlon : 8/22 (Contrôle 1) ; 4/24 (Hu 05-1-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 0.8 ± 2.3 (Contrôle 1) ; 0.3 ± 2.9 (Hu 05-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 28.
 - Hu 05-2-1 : n = 29, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Incidence tumeur côlon : 18/28 (Contrôle 2) ; 11/29 (Hu 05-2-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1.63 ± 2.1 (Contrôle 2) ; 0.8 ± 1.1 (Hu 05-2-1).
- Expérience 3
 - Contrôle 3 : n = 10.
 - Hu 05-3-1 : n = 8, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Incidence tumeur côlon : 9/10 (Contrôle 3) ; 5/8 (Hu 05-3-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1.74 ± 0.9 (Contrôle3) ; 1 ± 1.1 (Hu 05-3-1).

Ignatenko 2006 : Dietary putrescine reduces the intestinal anticarcinogenic activity of sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis.

- Espèce : APC min mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 6 semaines → 110-115 jours d'âge (≈ 11 semaines).
- Alimentation : polyamine deficient AIN 93G (Harlan Teklad, composition non trouvée) (Expérience 1) ; polyamine deficient AIN 93G + eau avec 1% de putrescine (Expérience 2).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 11.
 - Ignatenko 06-1-1 : n = 10, traitement : 167 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle : 32.5 ± 15.7 (Contrôle 1) ; 2.5 ± 2.8 (Ignatenko 06-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 8.
 - Ignatenko 06-2-1 : n = 10, traitement : 167 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle : 42.8 ± 22.1 (Contrôle 2, résultat mesuré) ; 19 ± 15.1 (Ignatenko 06-2-1).

Feng 2008 : Chemoprevention of arylamine-induced colorectal aberrant crypts.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : DMABP (3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl), injections à 7 et 8 semaines d'âge, par voie sous cutanée, à la dose de 100 mg/kg.
- Durée d'exposition au sulindac : 5 → 17 semaines d'âge (12 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Feng 08-1-1 : n = 12, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre d'ACF par côlon : 11.2 ± 4.8 (Contrôle 1) ; 2.5 ± 7.3 (Feng 08-1-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre d'AC par côlon : 28.6 ± 14.2 (Contrôle 1) ; 7.6 ± 21.1 (Feng 08-1-1).

Ignatenko 2008 : Combination chemoprevention of intestinal carcinogenesis in a murine model of familial adenomatous polyposis.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 semaines → 110 jours d'âge (75 jours).
- Alimentation : AIN 93G.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Ignatenko 08-1-1 : n = 10, traitement : 167 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin : 39.27 ± 13.72 (Contrôle 1) ; 3.13 ± 2.37 (Ignatenko 08-1-1).

Greenspan 2010 : Molecular alterations associated with sulindac resistant colon tumors in APC min mice.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Sulindac : 5 → 14 semaines d'âge (9 semaines).
- Alimentation : standard diet (LM-485).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Greenspan 10-1-1 : n = 10, traitement : 180 ppm de sulindac dans l'eau.
 - Nombre de polypes par côlon : 1.6 ± 1.3 (Contrôle 1) ; 5.5 ± 1.9 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes de plus de 5 mm, par côlon : 0.9 ± 0.9 (Contrôle 1) ; 0 ± 0 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes de 1 à 2 mm, par côlon : 0.1 ± 0.3 (Contrôle 1) ; 3.3 ± 0.9 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes de 2 à 5 mm, par côlon : 0.6 ± 0.9 (Contrôle 1) ; 2.2 ± 0.9 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes par intestin grêle : 42 ± 10.4 (Contrôle 1) ; 2.3 ± 2.5 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes de plus de 5 mm, par intestin grêle : 0.3 ± 0.6 (Contrôle 1) ; 0 ± 0 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes de 1 à 2 mm, par intestin grêle : 33.4 ± 9.8 (Contrôle 1) ; 2.0 ± 2.2 (Greenspan 10-1-1).
 - Nombre de polypes de 2 à 5 mm, par intestin grêle : 8.3 ± 4.1 (Contrôle 1) ; 0.3 ± 0.6 (Greenspan 10-1-1).

Martin 2010 : R-flurbiprofen suppresses distal nonmucin-producing colorectal tumors in azoxymethane-treated rats, without suppressing eicosanoid production.

- **Espèce** : Rats Male Sprague-Dawley.
- **Carcinogène** : Azoxyméthane, injection une semaine après le début de l'exposition au Sulindac, par voie sous cutanée, une fois par semaine pendant deux semaines à la dose de 15 mg/kg.
- **Durée d'exposition au Sulindac** : (30 semaines au total).
- **Alimentation** : AIN diet modifié.
- **Expérience 1**
 - Contrôle : n = 49.
 - Martin 10-1-1 : n = 48, traitement : 5 mg/kg/j de sulindac *per os* par gavage.
 - Martin 10-1-2 : n = 44, traitement : 20 mg/kg/j de sulindac *per os* par gavage.
 - Incidence tumeur côlon : 34/49 (Contrôle 1) ; 26/48 (Martin 10-1-1) ; 12/44 (Martin 10-1-2).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1 ± 1.4 (Contrôle 1) ; 0.86 ± 1.59 (Martin 10-1-1) ; 0.32 ± 0.86 (Martin 10-1-2).

Mladenova 2010 : The NSAID sulindac is chemopreventive in the mouse distal colon but carcinogenesis in the proximal colon.

- **Espèce** : MSH2^{-/-} (Expérience 1); p53^{-/-} (Expérience 2); p53^{-/-} (Expérience 3).
- **Carcinogène** : Azoxyméthane, 3 injections à 8 semaines d'âge, à la dose de 15 mg/kg.
- **Durée d'exposition au sulindac** : 6 → 28 semaines d'âge (22 semaines).
- **Alimentation** : Non renseignée.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 20.
 - Mladenova 10-1-1 : n = 22, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Mladenova 10-1-2 : n = 32, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur côlon : 12/20 (Contrôle1) ; 3/22 (Mladenova 10-1-1) ; 4/32 (Mladenova 10-1-2).
- **Expérience 2**
 - Contrôle 2 : n = 21.
 - Mladenova 10-2-1 : n = 16, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Mladenova 10-2-2 : n = 19, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur côlon : 14/21 (Contrôle2) ; 5/16 (Mladenova 10-2-1) ; 1/19 (Mladenova 10-2-2).
- **Expérience 3**
 - Contrôle 3 : n = 19.
 - Mladenova 10-3-1 : n = 18, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Mladenova 10-3-2 : n = 15, traitement : 320 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur côlon : 16/19 (Contrôle 3) ; 2/18 (Mladenova 10-3-1) ; 1/15 (Mladenova 10-3-2).

Qiu 2010 : Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC- dependent apoptosis.

- **Espèce** : Min Mice.
- **Durée d'exposition au sulindac** : 10 → 11 semaines d'âge (1 semaine) (Expérience 1) ; 10 → 32 semaines d'âge (22 semaines) (Expérience 2).
- **Alimentation** : AIN 93G.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 6.
 - Qiu 10-1-1 : n = 6, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes > 0.5 mm, par intestin grêle : 50.2 ± 3.6 (Contrôle 1) ; 18.4 ± 3.6 (Qiu 10-1-1).
- **Expérience 2**
 - Contrôle 2 : n = 6.
 - Qiu 10-2-1 : n = 6, traitement : 200 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de polypes > 0.5 mm, par intestin : 86.2 ± 9.6 (Contrôle 2) ; 8.5 ± 3.7 (Qiu 10-2-1).

Zimmers 2010 : Loss of GDF-15 abolishes sulindac chemoprevention in the ApcMin/+ mouse model of intestinal cancer.

- **Espèce** : APC Min Mice.
- **Durée d'exposition au Sulindac** : 8 → 18 semaines d'âge (10 semaines).
- **Alimentation** : non renseignée.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Zimmers 10-1-1 : n = 10, traitement : 160 ppm de sulindac dans l'eau.
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par intestin grêle : 42.2 ± 6.5 (Contrôle 1) ; 33.3 ± 6.2 (Zimmers 10-1-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1.5 ± 0.4 (Contrôle 1) ; 0.4 ± 0.2 (Zimmers 10-1-1).

Suh 2011 : Combination of atorvastatin with sulindac or naproxen profoundly inhibits colonic adenocarcinomas by suppressing the p65/beta-catenin/cyclin D1 signaling pathway in rats.

- **Espèce** : Rats mâle F 344.
- **Carcinogène** : Azoxyméthane, injection à 7 et 8 semaines, par voie sous cutanée, à la dose de 15 mg/kg.
- **Durée d'exposition au Sulindac** : 9 → 54 semaines d'âge (45 semaines).
- **Alimentation** : AIN 76A.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 31.
 - Suh 11-1-1 : n = 33, traitement : 100 ppm de sulindac dans l'alimentation.
 - Incidence adénocarcinome côlon : 23/31 (Contrôle 1) ; 19/33 (Suh11-1-1).
 - Nombre d'adénocarcinome par côlon : 1.77 ± 1.73 (Contrôle 1) ; 1.15 ± 1.49 (Suh 11-1-1).

2. Célécoxib : description des études incorporées dans la méta-analyse.

Reddy 1996 : Evaluation of cyclooxygenase 2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis.

- **Espèce** : Rats mâles F344.
- **Carcinogène** : Azoxyméthane ; injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.

- **Durée d'exposition au Célécoxib** : 5 → 16 semaines d'âge (11 semaines).
- **Alimentation** : AIN 76A modifié.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Reddy 96-1-1 : n = 12, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 96-1-2 : n = 12, traitement : 150 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 120 ± 15 (Contrôle 1) ; 71 ± 15 (Reddy 96-1-1) ; 127 ± 13 (Reddy 96-1-2).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 16 ± 6.5 (Contrôle 1) ; 10 ± 4.5 (Reddy 96-1-1) ; 16 ± 4.6 (Reddy 96-1-2).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 35 ± 7.7 (Contrôle 1) ; 22 ± 6.8 (Reddy 96-1-1) ; 44 ± 7 (Reddy 96-1-2).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 34 ± 4.6 (Contrôle 1) ; 20 ± 6.8 (Reddy 96-1-1) ; 35 ± 6.8 (Reddy 96-1-2).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 35 ± 7.9 (Contrôle 1) ; 18 ± 5.8 (Reddy 96-1-1) ; 33 ± 6.6 (Reddy 96-1-2).

Kawamori 1998 : Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis.

- **Espèce** : Rats mâles F344.
- **Carcinogène** : Azoxyméthane ; injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- **Durée d'exposition au Célécoxib** : 5 → 58 semaines d'âge (53 semaines).
- **Alimentation** : AIN 76A.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 36.
 - Kawamori 98-1-1 : n = 36, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur par côlon : 29/36 (Contrôle 1) ; 2/36 (Kawamori 98-1-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1.91 ± 1.38 (Contrôle 1) ; 0.06 ± 0.23 (Kawamori98-1-1).

Jacoby 2000 : The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis.

- **Espèce** : APC Min Mice.
- **Durée d'exposition au Célécoxib** : 30 → 80 jours d'âge (50 jours) (Expérience 1) ; 55 jours → 80 jours d'âge (25 jours) (Expérience 2).
- **Alimentation** : Non renseignée.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Jacoby 00-1-1 : n = 12, traitement : 150 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Jacoby 00-1-2 : n = 12, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Jacoby 00-1-3 : n = 12, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle (portion proximale) : 4.7 ± 2.4 (Contrôle 1) ; 2.6 ± 2.4 (Jacoby 00-1-1) ; 4.8 ± 2.4 (Jacoby 00-1-2) ; 2.5 ± 1.4 (Jacoby 00-1-3).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle (portion médiale) : 9 ± 4.5 (Contrôle 1) ; 5.8 ± 4.8 (Jacoby 00-1-1) ; 4.3 ± 2.4 (Jacoby 00-1-2) ; 1.6 ± 2.1 (Jacoby 00-1-3).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle (portion distale) : 7.3 ± 3.5 (Contrôle 1) ; 6.8 ± 3.8 (Jacoby 00-1-1) ; 6.2 ± 2.8 (Jacoby 00-1-2) ; 1.8 ± 1.7 (Jacoby 00-1-3).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 1.5 ± 1.7 (Contrôle 1) ; 0.8 ± 1 (Jacoby 00-1-1) ; 0.5 ± 0.7 (Jacoby 00-1-2) ; 0.6 ± 0.7 (Jacoby 00-1-3).
 - Nombre de tumeurs par souris : 22.4 ± 9 (Contrôle 1) ; 15.8 ± 9.4 (Jacoby 00-1-1) ; 6.5 ± 4.5 (Jacoby 00-1-2) ; 6.4 ± 4.2 (Jacoby 00-1-3).
- **Expérience 2**
 - Contrôle 2 : n = 12.
 - Jacoby 00-2-1 : n = 12, traitement : 150 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Jacoby 00-2-2 : n = 12, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Jacoby 00-2-3 : n = 12, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle (portion proximale) : 4.8 ± 1.7 (Contrôle 2) ; 4.4 ± 1.7 (Jacoby 00-2-1) ; 5.1 ± 2.4 (Jacoby 00-2-2) ; 2.2 ± 1.4 (Jacoby 00-2-3).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle (portion médiale) : 8.9 ± 4.2 (Contrôle 2) ; 6.9 ± 4.5 (Jacoby 00-2-1) ; 6.2 ± 3.8 (Jacoby 00-2-2) ; 4.1 ± 3.8 (Jacoby 00-2-3).
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle (portion distale) : 8.3 ± 1 (Contrôle 2) ; 5.9 ± 3.1 (Jacoby 00-2-1) ; 4.6 ± 2.4 (Jacoby 00-2-2) ; 2.8 ± 1.7 (Jacoby 00-2-3).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 0.83 ± 1 (Contrôle 2) ; 0.75 ± 1.4 (Jacoby 00-2-1) ; 0.42 ± 0.7 (Jacoby 00-2-2) ; 2.1 ± 1.7 (Jacoby 00-2-3).
 - Nombre de tumeurs par souris : 22.9 ± 6.6 (Contrôle 2) ; 18 ± 7.6 (Jacoby 00-2-1) ; 16.3 ± 6.2 (Jacoby 00-2-2) ; 11.1 ± 6.9 (Jacoby 00-2-3).

REMARQUE : Après une comparaison des différents essais pour les endpoints nombre de tumeurs par intestin grêle (portion proximale / médiale / distale) à l'aide du logiciel Revman, nous avons vu que les effets traitements sont à peu près identiques pour les trois endpoints. Nous avons donc choisi, d'assimiler l'endpoint nombre de tumeur par intestin grêle (portion médiale) à l'endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle, afin d'incorporer les essais correspondant dans la méta-analyse.

Reddy 2000 : Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2inhibitor, celecoxib, administred during different stages of carcinogenesis.

- **Espèce** : Rats mâles F344.
- **Carcinogène** : Azoxyméthane ; injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- **Durée d'exposition au Célécoxib** : 5 → 58 semaines d'âge (53 semaines) ; 22 → 58 semaines d'âge (36 semaines) (Reddy 00.1.4).
- **Alimentation** : AIN 76A modifié.
- **Expérience 1**
 - Contrôle 1 : n = 36.
 - Reddy 00-1-1 : n = 36, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 00-1-2 : n = 36, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 00-1-3 : n = 36, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 00-1-4 : n = 36, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur par côlon : 27/36 (Contrôle 1) ; 13/36 (Reddy 00.1.1) ; 10/36 (Reddy 00.1.2) ; 6/36 (Reddy 00.1.3) ; 15/36 (Reddy 00.1.4).

- Nombre de tumeurs par côlon : 1.35 ± 1.10 (Contrôle 1) ; 0.44 ± 0.69 (Reddy 00-1-1) ; 0.36 ± 0.64 (Reddy 00-1-2) ; 0.22 ± 0.59 (Reddy 00-1-3) ; 0.58 ± 0.84 (Reddy 00-1-4).

Wargovitch 2000 : Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 8 et 9 semaines d'âge (2 injections par semaine), par voie intra-péritonéale, à la dose de 15 mg/kg.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 7 semaines → 12 semaines d'âge (5 semaines) (Expérience 1) ; 11 semaines → 15 semaines d'âge (4 semaines) (Expérience 2).
- Alimentation : AIN 76A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Wargovitch 00-1-1 : n = 10, traitement : 560 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Wargovitch 00-1-2 : n = 10, traitement : 1130 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 79 ± 9 (Contrôle 1) ; 76 ± 16 (Wargovitch 00-1-1) ; 76 ± 28 (Wargovitch 00-1-2).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 10.
 - Wargovitch 00-2-1 : n = 10, traitement : 560 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Wargovitch 00-2-2 : n = 10, traitement : 1130 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 178 ± 22 (Contrôle 2) ; 151 ± 22 (Wargovitch 00-2-1) ; 163 ± 25 (Wargovitch 00-2-2).

Yamada 2001 : Suppression of occurrence and advancement of β -catenin accumulated crypts, possible premalignant lesions of colon cancer, by selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 6, 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg, en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 5 → 13 semaines d'âge (8 semaines).
- Alimentation : CE-2.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 7.
 - Yamada 01-1-1 : n = 7, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Yamada 01-1-2 : n = 7, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par cm² de côlon : 9.33 ± 4.82 (Contrôle 1) ; 7.37 ± 3.36 (Yamada 00-1-1) ; 6.2 ± 3.98 (Yamada 00-1-2).

Rao 2002 : Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 5 → 16 semaines d'âge (11 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Rao 02-1-1 : n = 12, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 120 ± 23.2 (Contrôle 1) ; 102 ± 26 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1 crypte, par côlon : 23.4 ± 6.6 (Contrôle 1) ; 26.8 ± 7.3 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 2 cryptes, par côlon : 30.8 ± 9 (Contrôle 1) ; 27.3 ± 6.9 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 3 cryptes, par côlon : 37.6 ± 7.6 (Contrôle 1) ; 23.7 ± 8 (Rao 02-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 28.9 ± 6.9 (Contrôle 1) ; 23.3 ± 9.4 (Rao 02-1-1).

Buecher 2003 : Fructooligosaccharide associated with celecoxib reduces the number of aberrant crypt foci in the colon of rats.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 9 et 10 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 6 → 21 semaines d'âge (15 semaines).
- Alimentation : Caséine 20%, cellulose 2%, DL-méthionine 0.4%, huile de maïs 2%, graisse 6.33%, minéraux 4.5%, vitamines 0.5%, amidon 64.27% (Contrôle 1) ; même composition mais amidon 61.12% + fructooligosaccharide à courtes chaînes 6% (Contrôle 2).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 15.
 - Buecher 03-1-1 : n = 15, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 43.8 ± 24.8 (Contrôle 1) ; 53.5 ± 31 (Buecher 03-1-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 8.4 ± 5.4 (Contrôle 1) ; 10.3 ± 8.2 (Buecher 03-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 15.
 - Buecher 03-2-1 : n = 15, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 34.8 ± 19 (Contrôle 2) ; 16.9 ± 10.1 (Buecher 03-2-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 4.7 ± 3.5 (Contrôle 2) ; 3.3 ± 2.7 (Buecher 03-2-1).

Reddy 2005 : Prevention of colon cancer by low doses of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor, administered in diet rich in ω -3 polyunsaturated fatty diet.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 8 → 34 semaines d'âge (26 semaines).
- Alimentation : HFML diet (Contrôle 1) ; HFFO diet (Contrôle 2).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 24.
 - Reddy 05-1-1 : n = 24, traitement : 250 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 05-1-2 : n = 24, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 05-1-3 : n = 24, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Incidence tumeur côlon : 20/24 (Contrôle 1) ; 3/24 (Reddy 05-1-1) ; 2/24 (Reddy 05-1-2) ; 0/24 (Reddy 05-1-3).

- (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 0.9 ± 14.7 (Contrôle 1) ; 0.15 ± 9.8 ; (Reddy 05-1-1) ; 0.08 ± 4.9 (Reddy 05-1-2).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 24.
 - Reddy 05-2-1 : n = 24, traitement : 250 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 05-2-2 : n = 24, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Reddy 05-2-3 : n = 24, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Incidence tumeur côlon : 6/24 (Contrôle 2) ; 1/24 (Reddy 05-2-1) ; 2/24 (Reddy 05-2-2) ; 0/24 (Reddy 05-2-3).
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 0.3 ± 9.8 (Contrôle 2) ; 0.04 ± 4.9 ; (Reddy 05-2-1) ; 0.08 ± 9.8 (Reddy 05-2-2).

Reddy 2006 : Prevention of azoxymethane induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatin, aspirin, and celecoxib in F344 rats.

- Espèce : Rats males F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 7 et 8 semaines d'âge, 15 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 8 → 50 semaines d'âge (42 semaines).
- Alimentation : AIN 76A diet.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 30.
 - Reddy 06-1-1 : n = 30, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Incidence tumeur côlon : 21/30 (Contrôle 1) ; 8/30 (Reddy 06-1-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 1.28 ± 1.23 (Contrôle 1) ; 0.3 ± 0.48 ; (Reddy 06-1-1).

Shpitz 2006 : Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in rat model.

- Espèce : Rats males F344.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, injections à 6 et 7 semaines d'âge, 30 mg/kg en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 6 → 12 semaines d'âge (6 semaines).
- Alimentation : AIN 76A (Expérience 1) ; AIN 76A + 600 ppm de curcumin (Expérience 2).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 8.
 - Shpitz 06-1-1 : n = 8, traitement : 1600 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 64.2 ± 3.4 (Contrôle 1) ; 47 ± 10.8 ; (Shpitz 06-1-1).
 - Nombre d'ACF à 1, 2 ou 3 cryptes, par côlon : 53.6 ± 3.8 (Contrôle 1) ; 40.6 ± 10.3 ; (Shpitz 06-1-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 11.1 ± 3.4 (Contrôle 1) ; 6.5 ± 2.5 ; (Shpitz 06-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 8.
 - Shpitz 06-2-1 : n = 8, traitement : 1600 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre d'ACF par côlon : 39.1 ± 5.4 (contrôle 2) ; 24.5 ± 6.9 ; (Shpitz 06-2-1).
 - Nombre d'ACF à 1, 2 ou 3 cryptes, par côlon : 32.2 ± 5.2 (Contrôle 2) ; 20.25 ± 6.5 (Shpitz 06-2-1).
 - Nombre d'ACF à 4 cryptes ou plus, par côlon : 6.9 ± 2.5 (Contrôle 2) ; 4.2 ± 1.9 ; (Shpitz 06-2-1).

Swamy 2006 : Chemoprevention of familial adenomatous polyposis by low doses of atorvastatin and celecoxib given individually and in combination to APC min mice.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 6 → 19 semaines d'âge (13 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Swamy 06-1-1 : n = 10, traitement : 300 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par souris : 40.1 ± 9.3 (Contrôle 1) ; 9.3 ± 3.1 ; (Swamy 06-1-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 1.4 ± 1.1 (Contrôle 1) ; 0.2 ± 0.4 ; (Swamy 06-1-1).

Toth 2006 : Inhibition of large intestinal cancers by celecoxib using a serial sacrifice technique.

- Espèce : Female Swiss albino Webster Mice.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, 10 injections par semaine pendant 26 semaines (débutées à 9 semaines d'âge), à la dose de 20 mg/kg, en sous cutané (Expérience 1) ; 10 injections par semaine pendant 35 semaines (débutées à 9 semaines d'âge), à la dose de 20 mg/kg, en sous cutané (Expérience 2).
- Durée d'exposition au Célécoxib : 9 → 35 semaines d'âge (26 semaines) (Expérience 1) ; 9 → 44 semaines d'âge (35 semaines) (Expérience 2).
- Alimentation : Tekald rodent powdered diet (type non précisé).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 30.
 - Toth 06-1-1 : n = 30, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur côlon : 29/30 (Contrôle 1) ; 18/30 (Toth 06-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 30.
 - Toth 06-2-1 : n = 30, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Incidence tumeur côlon : 30/30 (Contrôle 2) ; 23/30 ; (Toth 06-2-1).

Kanwar 2007 : Chemopreventive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the membrane lipid composition and fluidity parameters of the 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats.

- Espèce : Rats males Spragues-Dawley.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, 1 injection par semaine pendant 6 semaines, à la dose de 30 mg/kg, en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 6 semaines au total.
- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.

- Kanwar 07-1-1 : n = 10, traitement : 6mg/kg *per os* de célécoxib par jour.
- Incidence tumeur côlon : 10/10 (Contrôle 1) ; 3/10 (Kanwar 07-1-1).

Landgraf 2007 : A target-selected APC-mutant rat kindred enhances the modeling of familial human colon cancer.

- Espèce : F344 Pirce (mutation codon 1137 du gène APC) mâle (Expérience 1).
- Durée d'exposition au Célécoxib : 40 jours → 6.5 mois d'âge (≈ 22 semaines au total).
- Alimentation : Teklad 8604 chow.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 11.
 - Landgraf 07-1-1 : n = 12, traitement : 1200 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Nombre de tumeurs par intestin grêle : 7.6 ± 4.3 (Contrôle 1) ; 1.3 ± 1.2 (Landgraf 07-1-1).
 - Nombre de tumeurs par côlon : 3.6 ± 2.7 (Contrôle 1) ; 1.2 ± 0.9 (Landgraf 07-1-1).

Talmadge 2007 : Chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibition reduces immature myeloid suppressor cell expansion.

- Espèce : Swiss and Balb/c mice.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, injection hebdomadaire de 9 à 18 semaines d'âge, à 20 mg/kg, en sous cutané.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 7 → 34 semaines d'âge (27 semaines) (Expérience 1) ; 7 → 43 semaines d'âge (36 semaines) (Expérience 2) ; 7 → 49 semaines d'âge (42 semaines) (Expérience 3).
- Alimentation : Tekal rodent powdered diet (type non précisé).
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 8.
 - Talmadge 07-1-1 : n = 8, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 9.3 ± 6.3 (Contrôle 1) ; 3.3 ± 5.6 (Talmadge 07-1-1).
- Expérience 2
 - Contrôle 2 : n = 9.
 - Talmadge 07-2-1 : n = 9, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 13.8 ± 9.9 (Contrôle 2) ; 4.1 ± 4.4 (Talmadge 07-2-1).
- Expérience 3
 - Contrôle 3 : n = 25.
 - Talmadge 07-3-1 : n = 24, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 10.9 ± 9.0 (Contrôle 3) ; 5.0 ± 2.8 (Talmadge 07-3-1).

Feng 2008 : Chemoprevention of arylamine-induced colorectal aberrant crypts.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : DMABP (3,2-diméthyl-4-aminobiphényl), injections à 7 et 8 semaines d'âge, par voie sous cutanée, à la dose de 100 mg/kg.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 5 → 17 semaines d'âge (12 semaines).
- Alimentation : AIN 76A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 12.
 - Feng 08-1-1 : n = 12, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Feng 08-1-2 : n = 12, traitement : 1000 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - Feng 08-1-3 : n = 12, traitement : 1500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre d'ACF par côlon : 11.2 ± 4.8 (Contrôle 1) ; 1.8 ± 3.5 (Feng 08-1-1) ; 0.4 ± 2.1 (Feng 08-1-2) ; 0.6 ± 3.1 (Feng 08-1-3).
 - (Résultats mesurés) Nombre d'AC par côlon : 28.6 ± 14.2 (Contrôle 1) ; 2.1 ± 5.5 (Feng 08-1-1) ; 0.5 ± 3.0 (Feng 08-1-2) ; 0.7 ± 4.2 (Feng 08-1-3).

Ignatenko 2008 : Combination chemoprevention of intestinal carcinogenesis in a murine model of familial adenomatous polyposis.

- Espèce : APC Min Mice.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 5 semaines → 110 jours d'âge (75 jours).
- Alimentation : AIN 93G.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 10.
 - Ignatenko 08-1-1 : n = 10, traitement : 500 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par intestin : 39.27 ± 13.72 (Contrôle 1) ; 12.07 ± 5.19 (Ignatenko 08-1-1).

Rao 2009 : Inhibition of AOM-induced colorectal cancer by CP-31398, a TP53 modulator, alone or in combination with low doses of celecoxib in male F344 rats.

- Espèce : Rats mâles F344.
- Carcinogène : Azoxyméthane, injections à 8 et 9 semaines d'âge, par voie sous cutanée, à la dose de 15 mg/kg.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 10 semaines → 58 semaines d'âge (48 semaines).
- Alimentation : AIN 76 A modifié.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 36.
 - Rao 08-1-1 : n = 36, traitement : 300 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
 - (Résultats mesurés) Incidence tumeur côlon : 27/36 (Contrôle 1) ; 10/36 (Rao 09-1-1).
 - (Résultats mesurés) Nombre de tumeurs par côlon : 1.42 ± 1.34 (Contrôle 1) ; 0.35 ± 0.41 (Rao 08-1-1).

Yan 2009 : 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inactivation as a mechanism of resistance to celecoxib chemoprevention of colon tumors.

- Espèce : C57BL/6J mice.
- Carcinogène : Azoxyméthane, 1 injection par semaine pendant 6 semaines (débutée à 10 semaines d'âge), par voie intra péritonéale, à la dose de 10 mg/kg.
- Durée d'exposition au Célécoxib : 10 semaines → 16 semaines d'âge (6 semaines).
- Alimentation : AIN 76 A.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 16.

- Yan 09-1-1 : n = 12, traitement : 1250 ppm de célécoxib dans l'alimentation.
- Nombre de tumeurs par côlon : 2.3 ± 1.6 (Contrôle 1) ; 0.7 ± 1.0 (Yan 09-1-1).

Vaish 2010 : The role of NF-kB and PPAR γ in experimentally induced colorectal cancer and chemoprevention by cyclooxygenase-2 inhibitors.

- Espèce : Male Sprague –Dawley rats.
- Carcinogène : Diméthylhydrazine, 1 injection par semaine pendant 6 semaines, par voie sous cutané, à la dose de 30 mg/kg.
- Durée d'exposition au celecoxib : 6 semaines au total.
- Alimentation : Non renseignée.
- Expérience 1
 - Contrôle 1 : n = 8.
 - Vaish 10-1-1 : n = 8, traitement : célécoxib 6 mg/kg/j *per os*.
 - Nombre d'ACF par côlon : 24 ± 0.75 (Contrôle 1) ; 10 ± 0.46 (Vaish 10-1-1).

Annexes

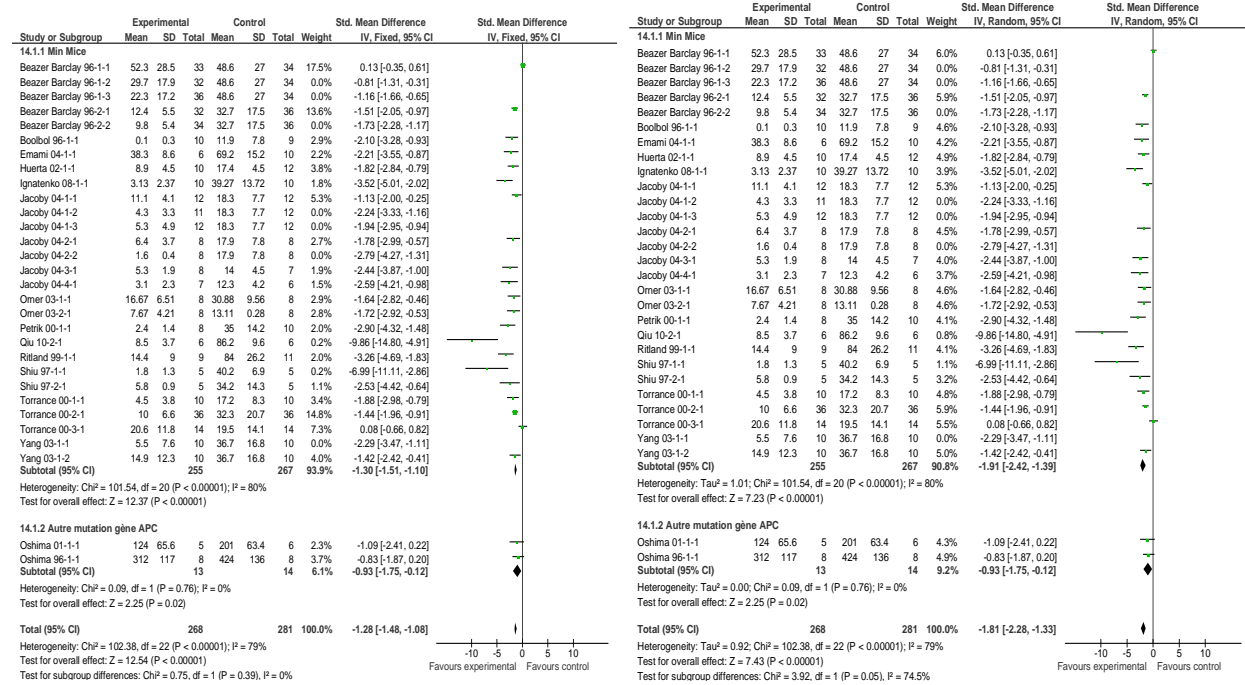
Résultats de la méta-analyse

1. Sulindac

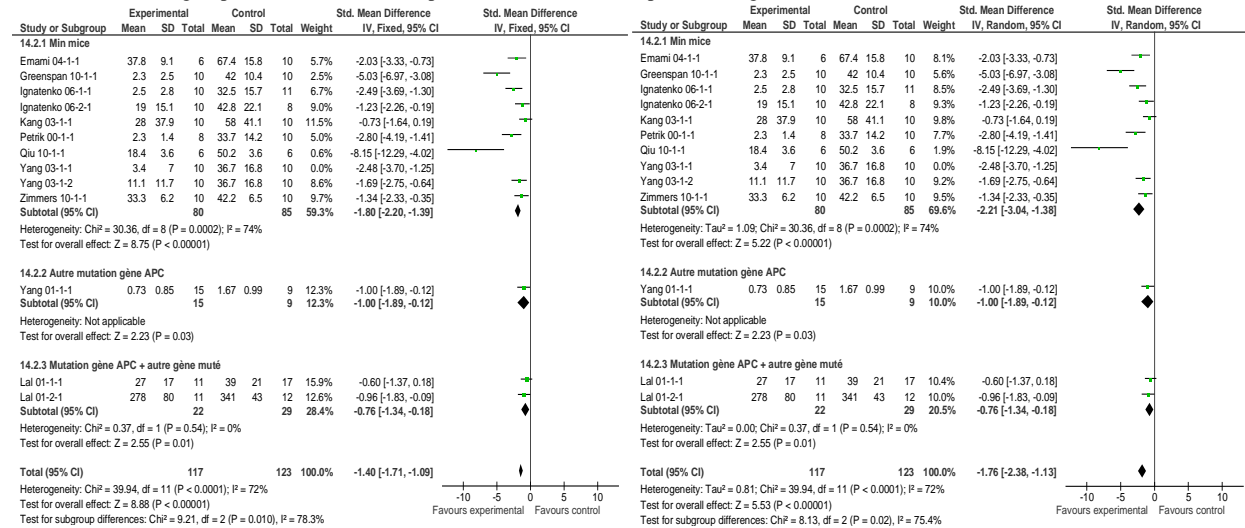
1.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants (méta-analyse en sous-groupes)

1.1.1 Modèle animal

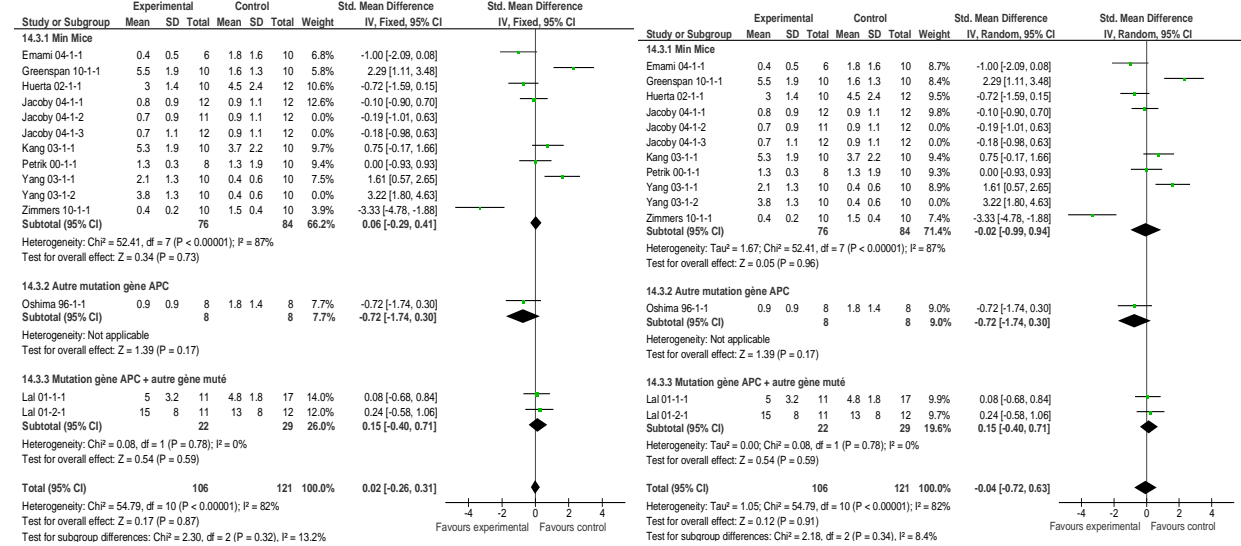
- **Annexe 1 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre de tumeurs par intestin.**



- **Annexe 2 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle.**

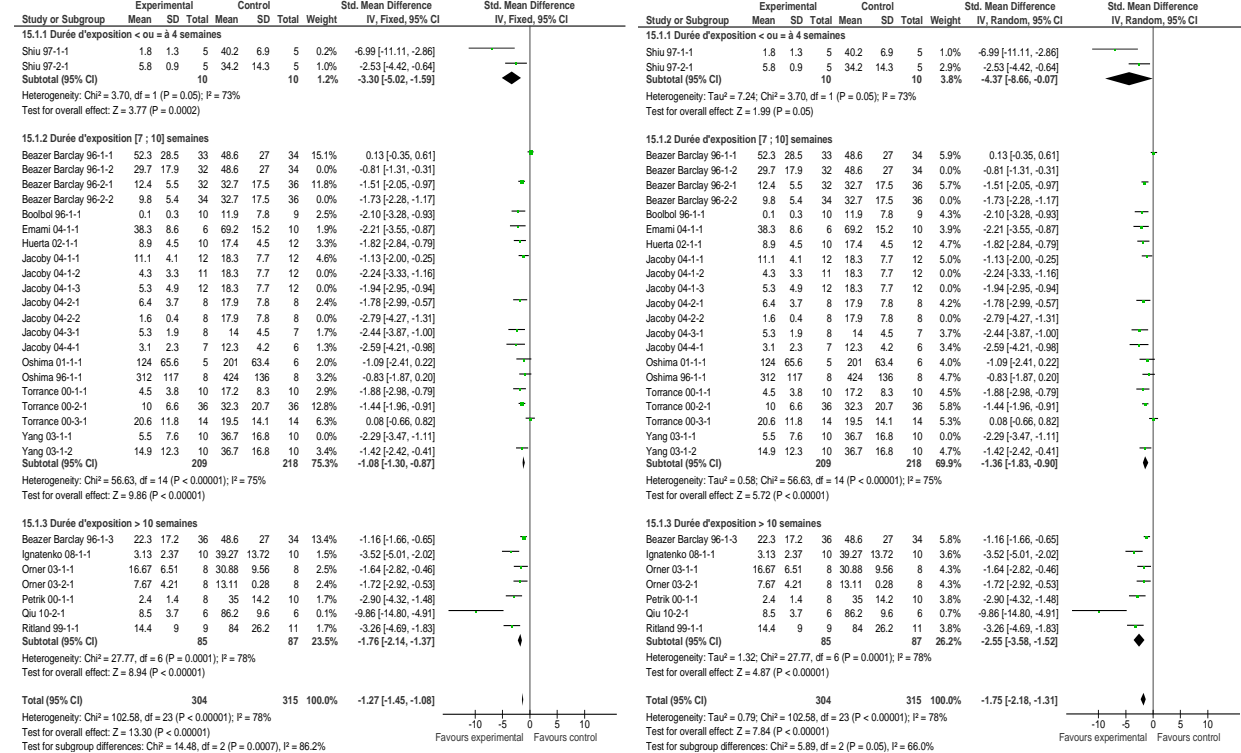


• **Annexe 3 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**

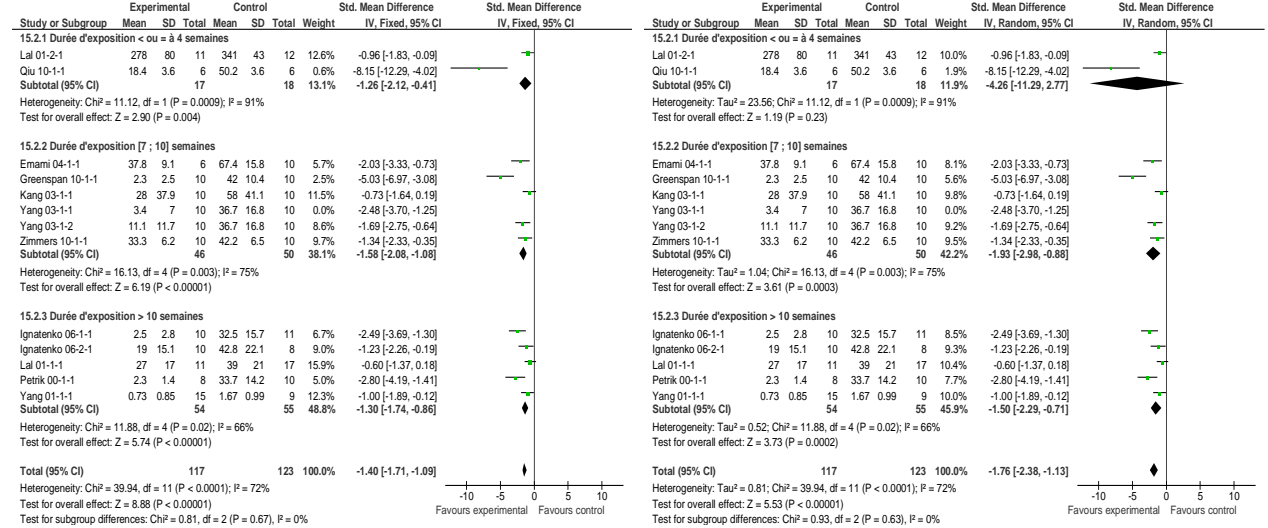


1.1.2. Durée d'exposition au sulindac

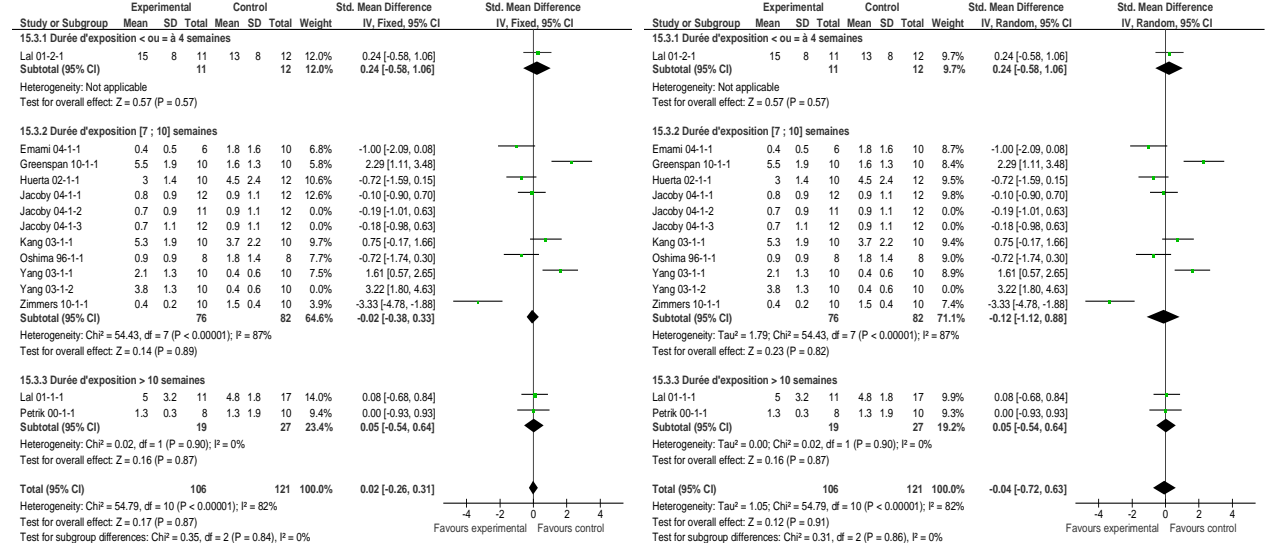
• **Annexe 4 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par intestin.**



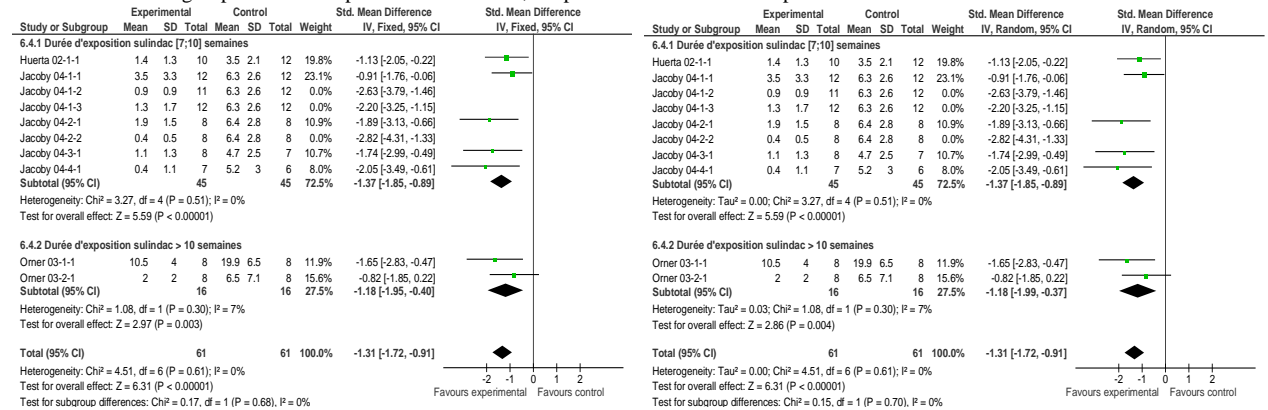
• **Annexe 5 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle.**



• **Annexe 6 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**

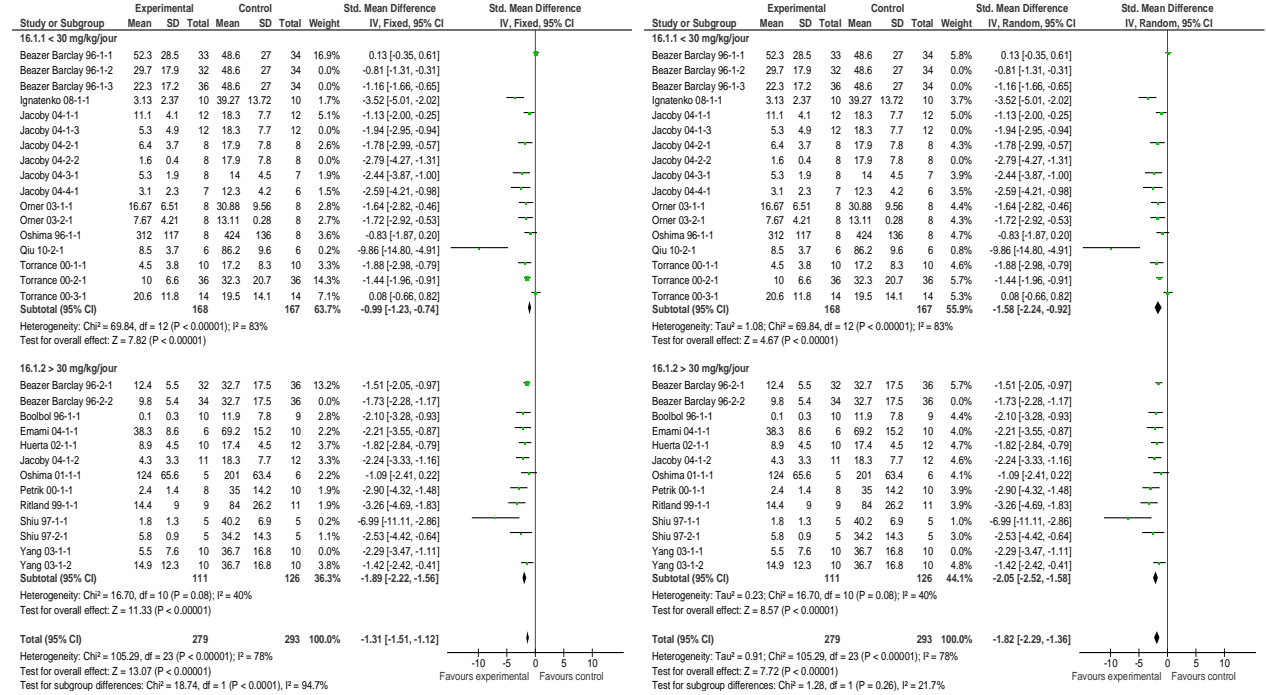


• **Annexe 7 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par iléon.**

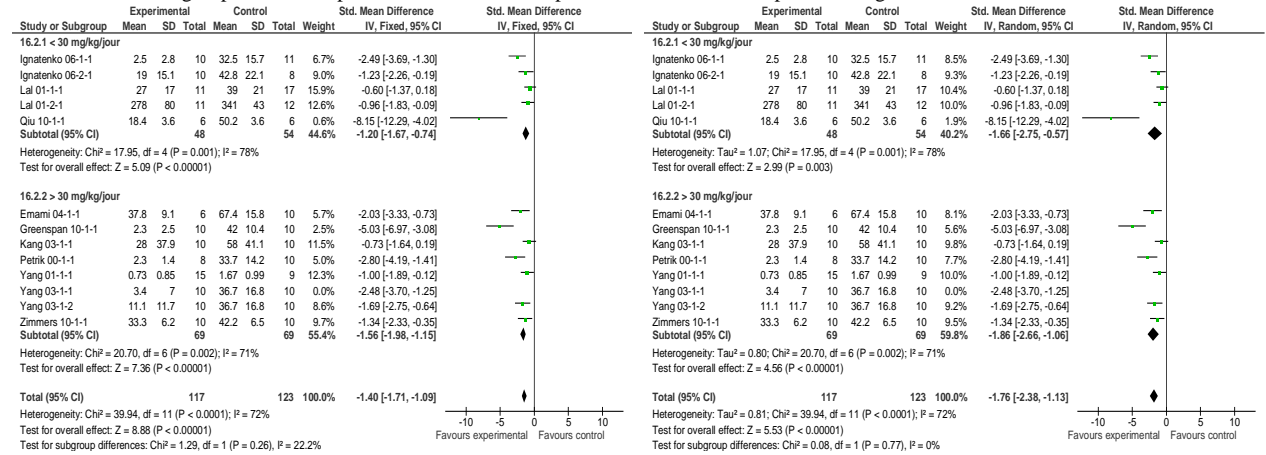


1.1.3. Dose de sulindac

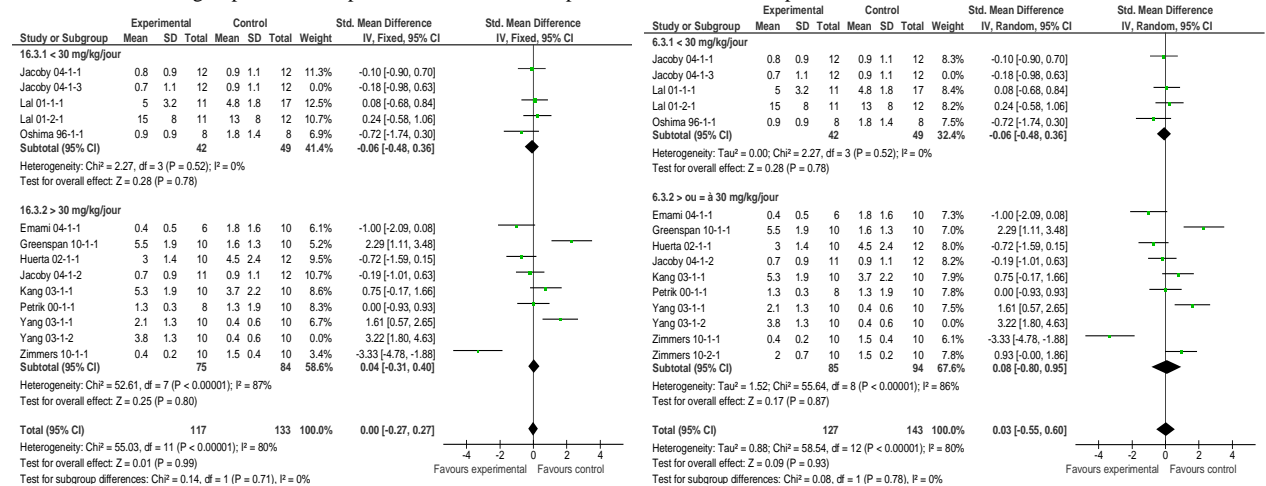
• Annexe 8 : Sous-groupes dose d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par intestin.



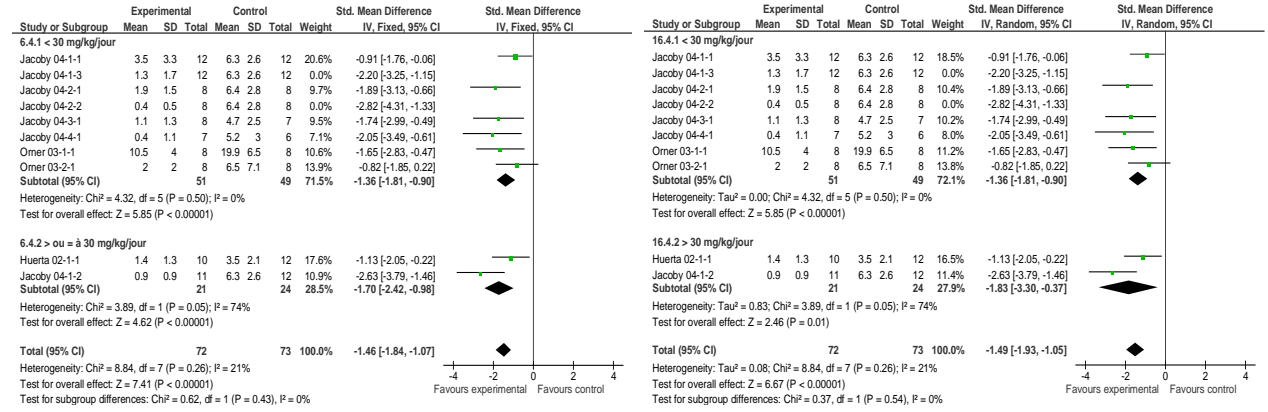
• Annexe 9 : Sous-groupes dose d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle.



• Annexe 10 : Sous-groupes dose d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.

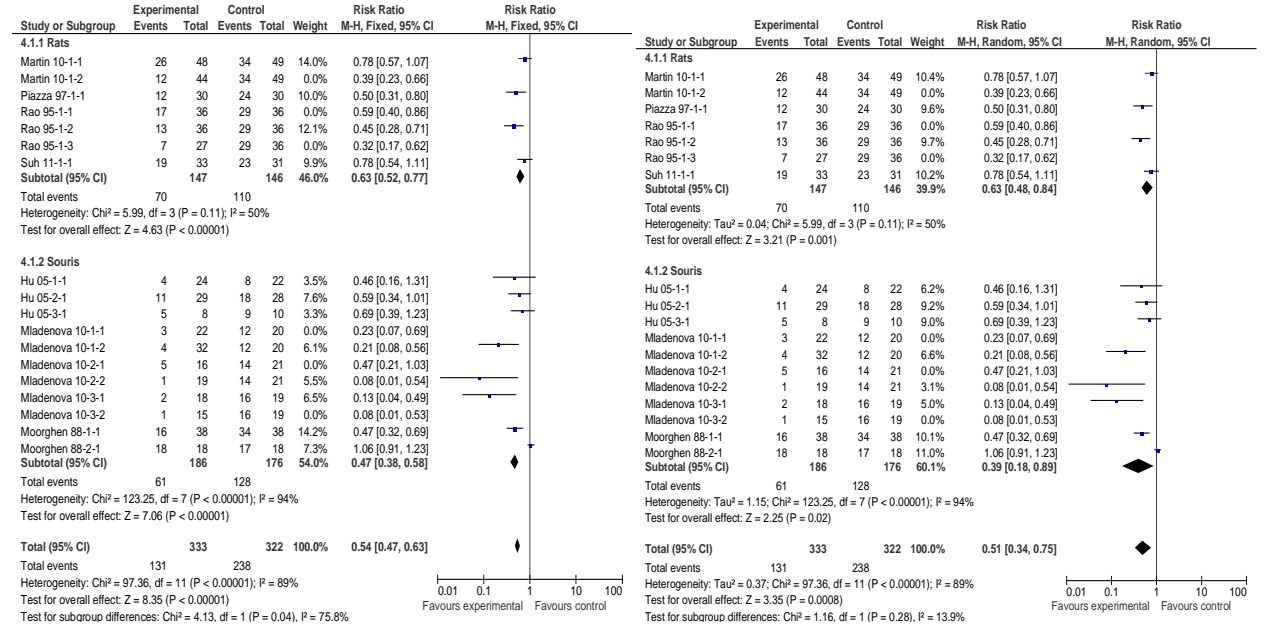


• **Annexe 11 : Sous-groupes dose d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par iléon.**

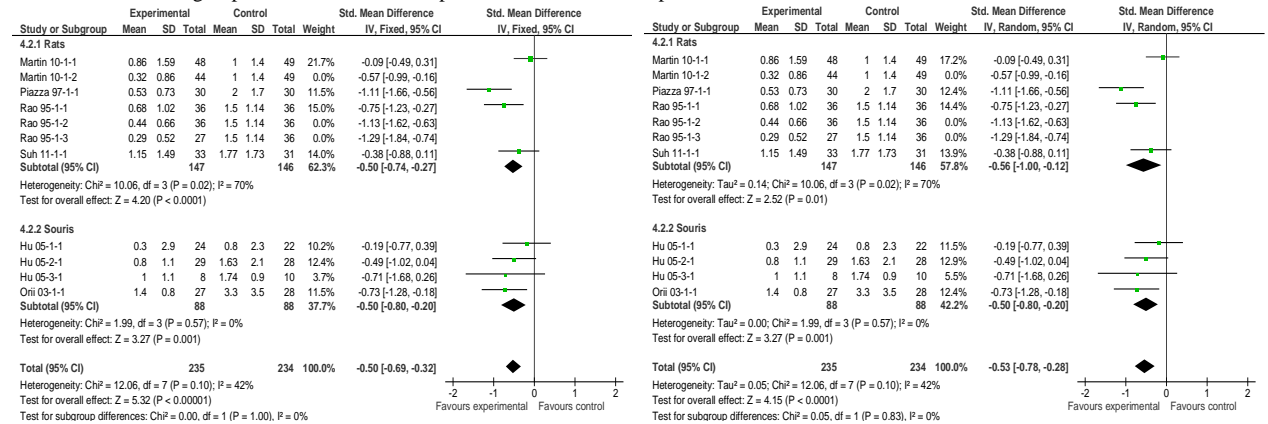


1.2. Tumeurs chimio-induites (méta-analyse en sous-groupes)
1.2.1. Modèle animal

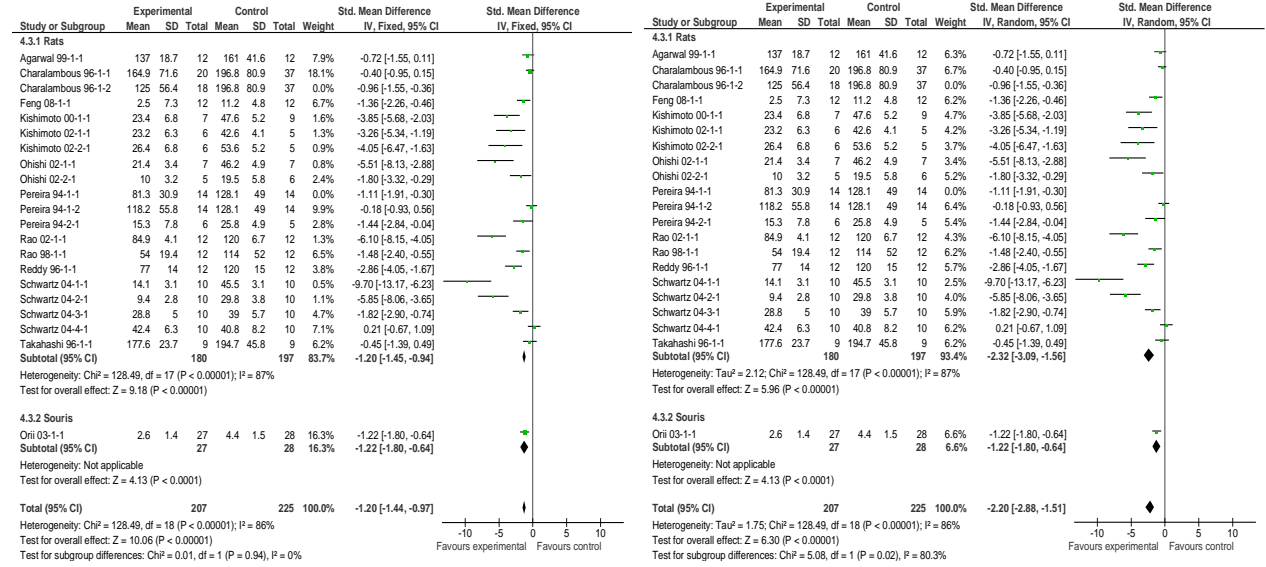
• **Annexe 12 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.**



• **Annexe 13 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**

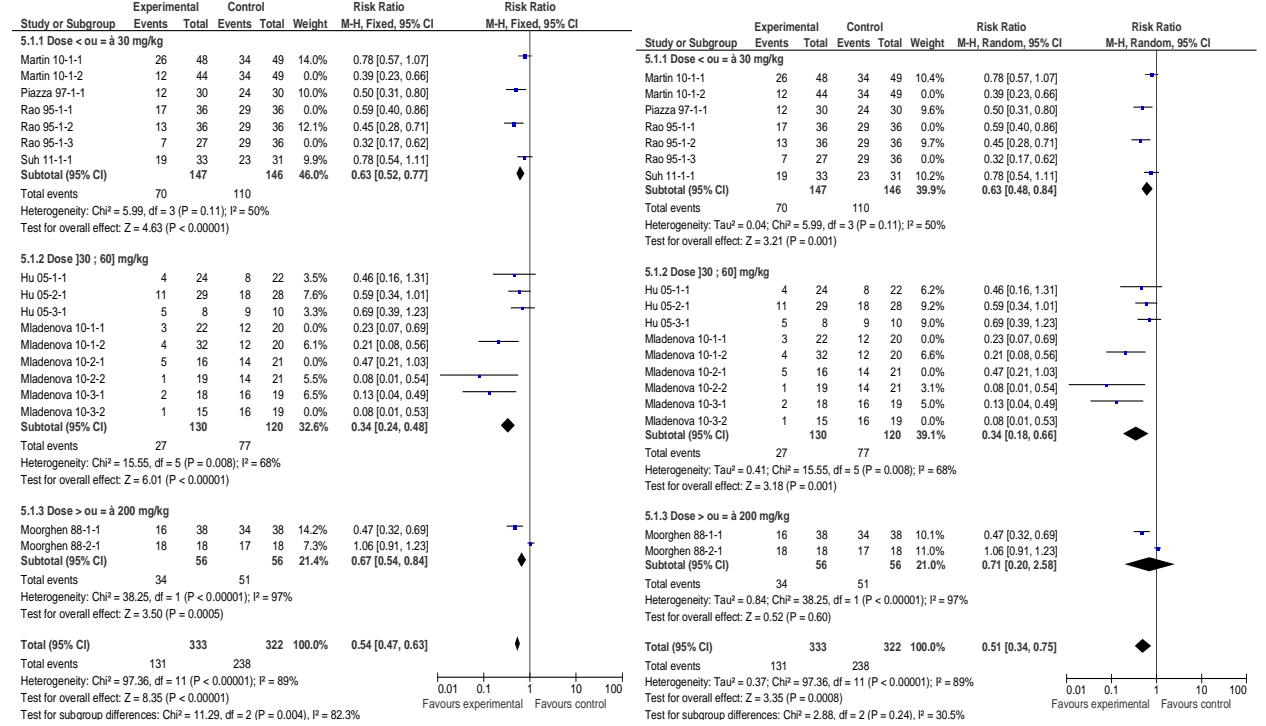


• **Annexe 14 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre d'ACF par côlon.**

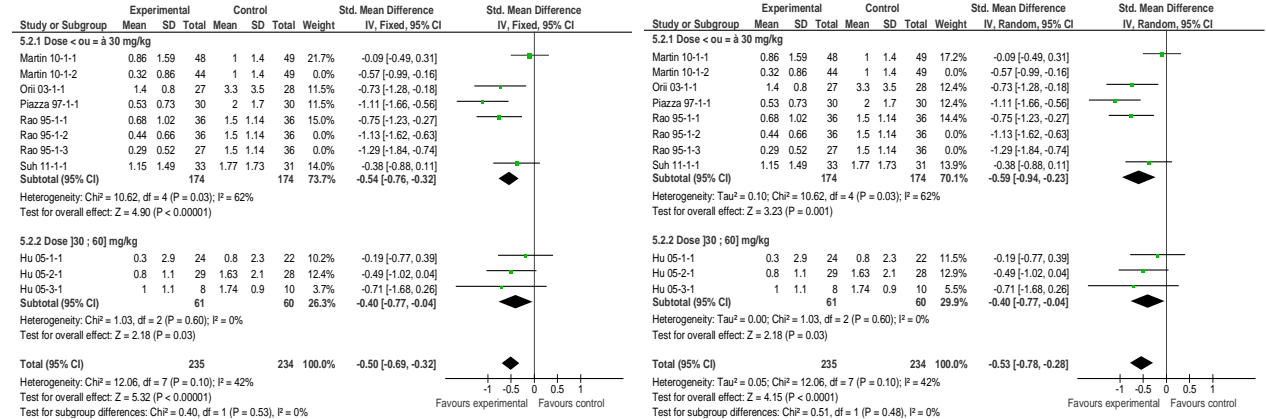


1.2.2. Dose de carcinogène

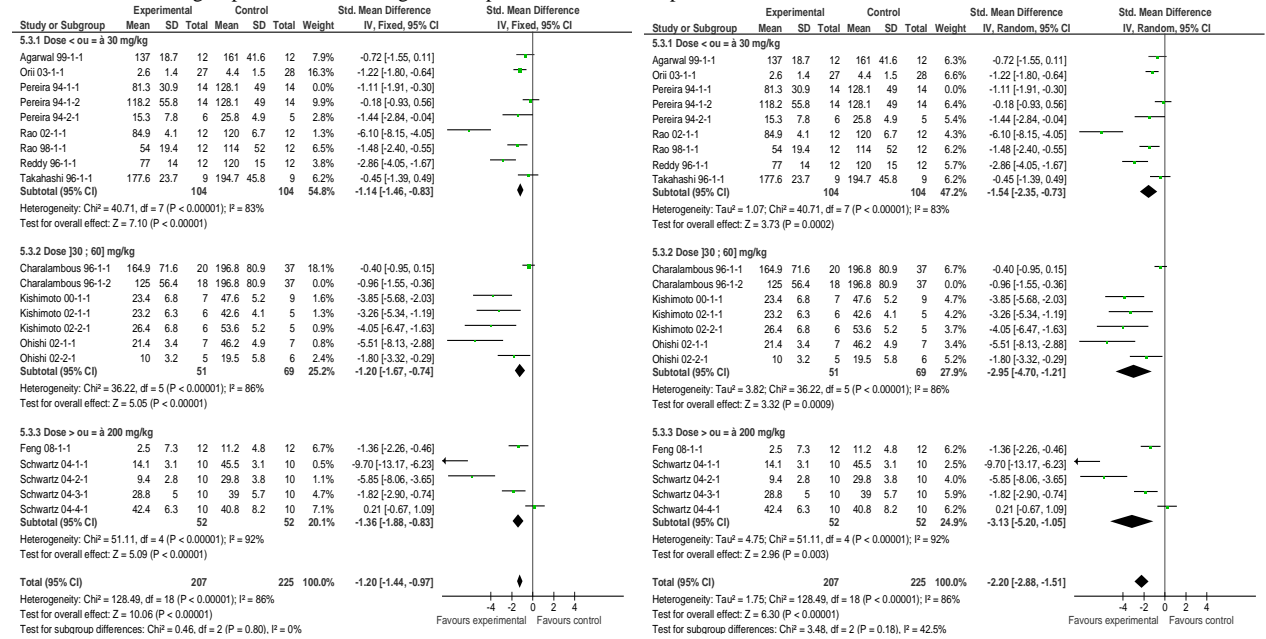
• **Annexe 15 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.**



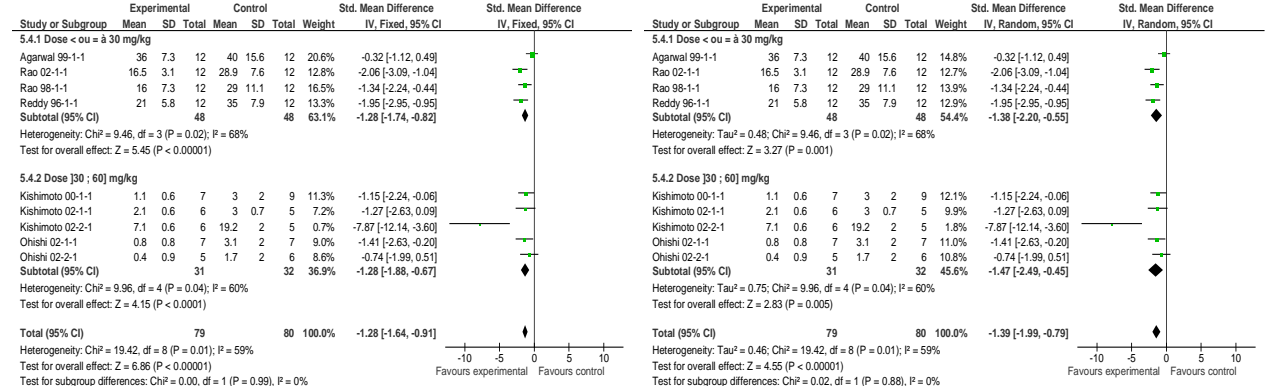
• **Annexe 16 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**



• **Annexe 17 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint nombre d'ACF par côlon.**

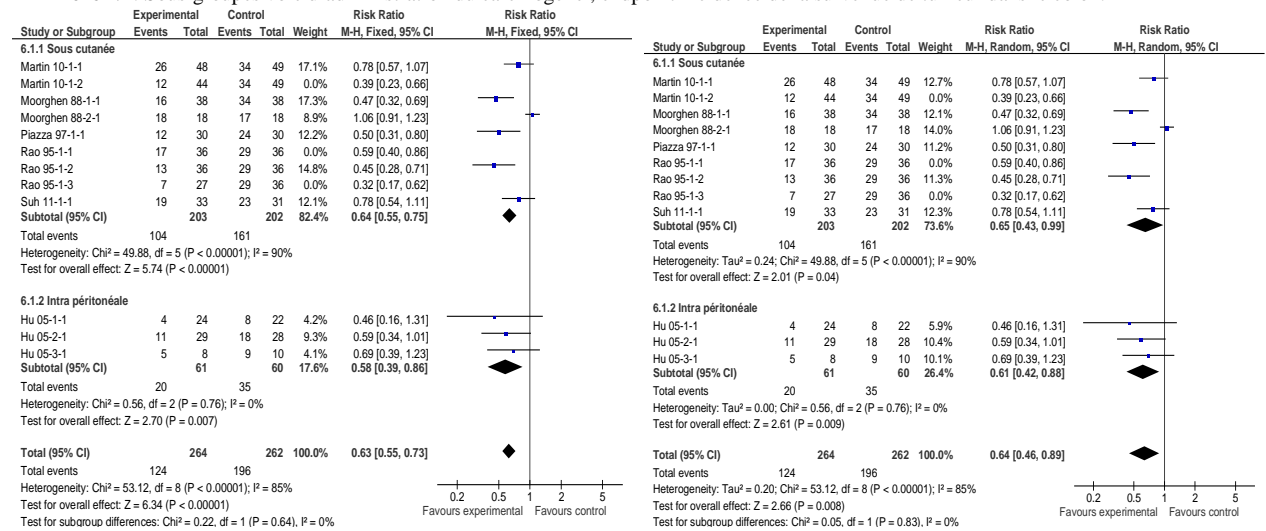


• **Annexe 18 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon.**

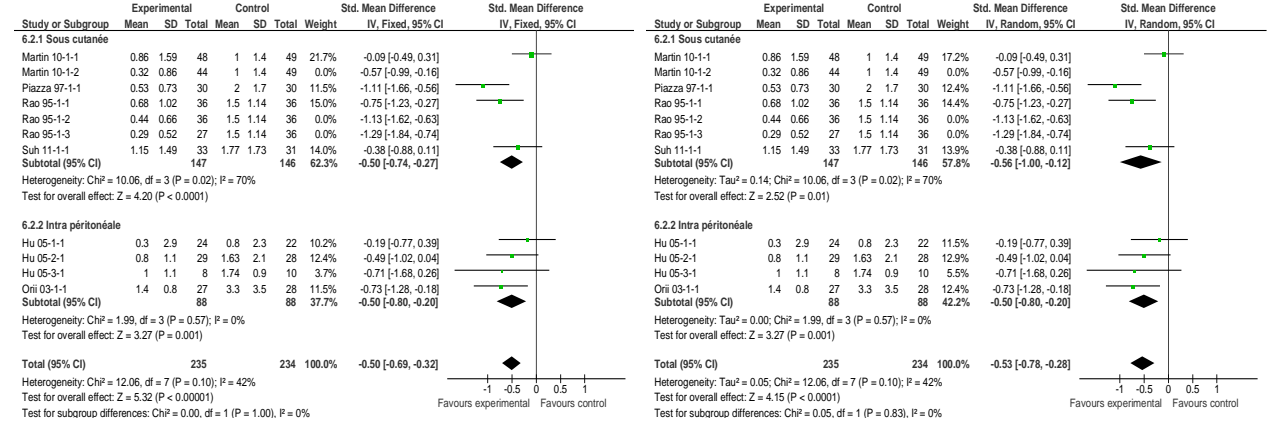


1.2.3. Voie d'administration du carcinogène

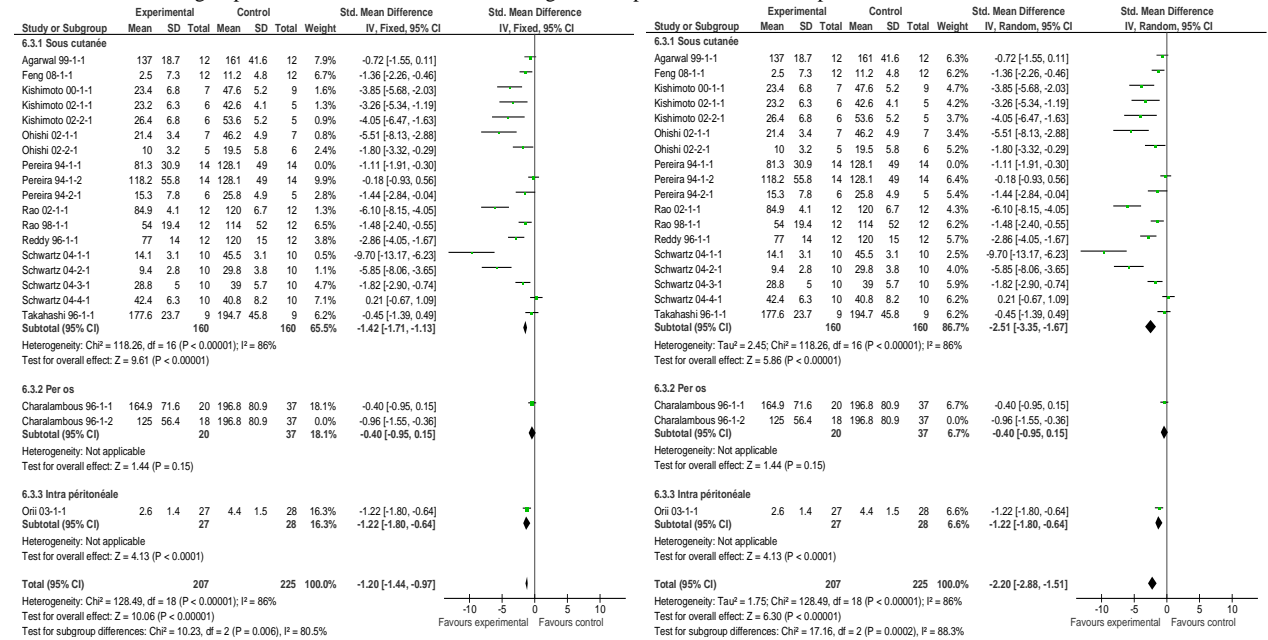
• **Annexe 19 : Sous-groupes voie d'administration du carcinogène ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.**



• **Annexe 20** : Sous-groupes voie d'administration du carcinogène ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.

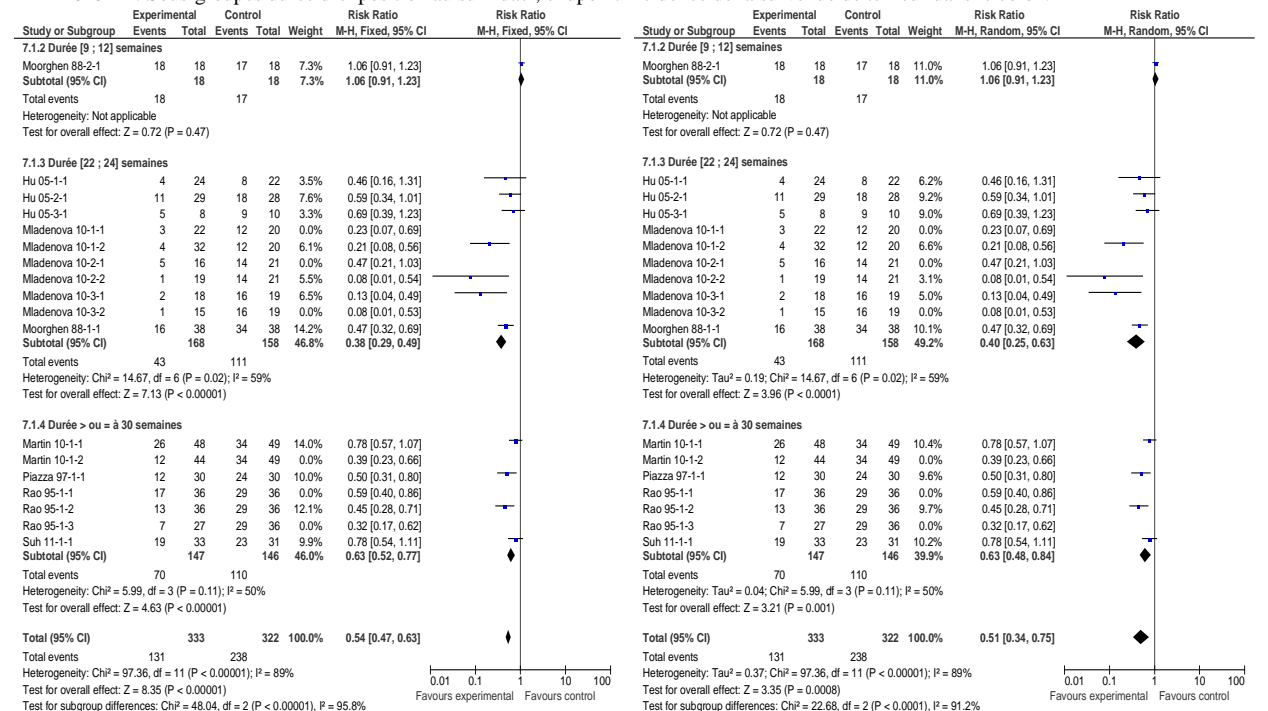


• **Annexe 21** : Sous-groupes voie d'administration du carcinogène ; endpoint nombre d'ACF par côlon.

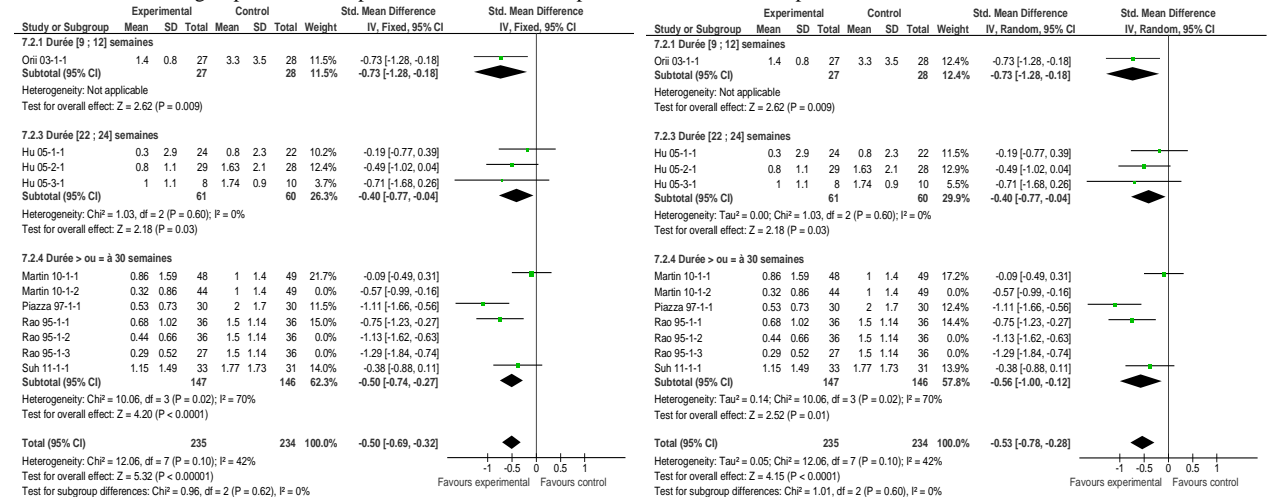


1.2.4. Durée d'exposition au sulindac

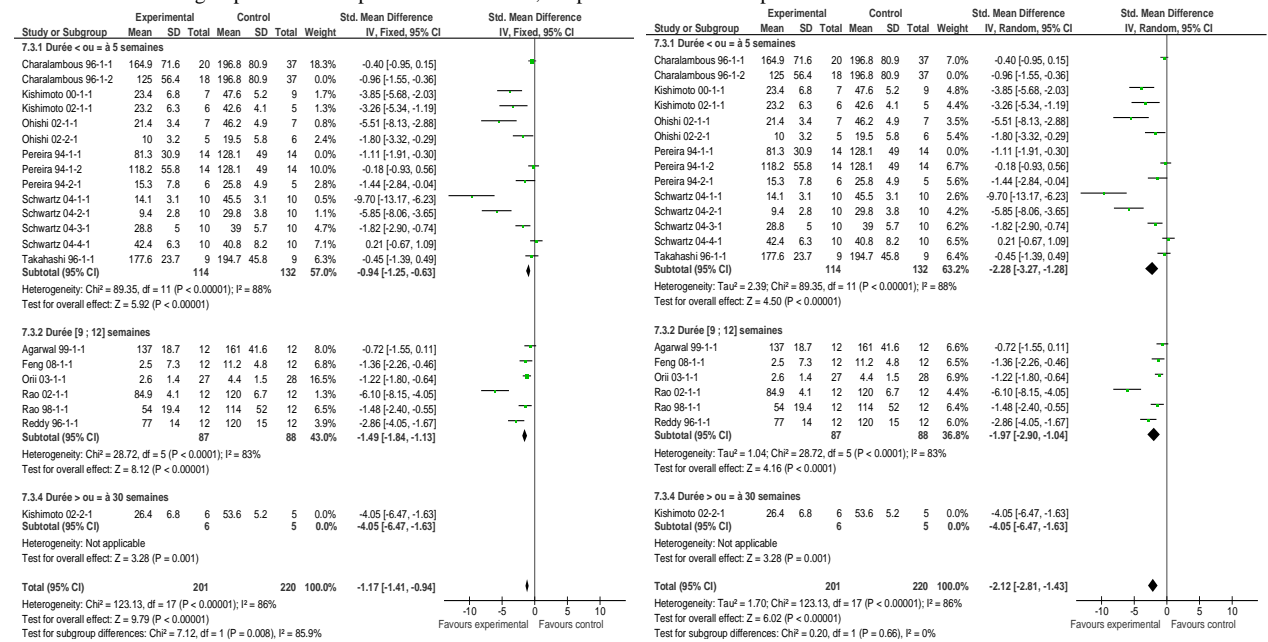
• **Annexe 22** : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.



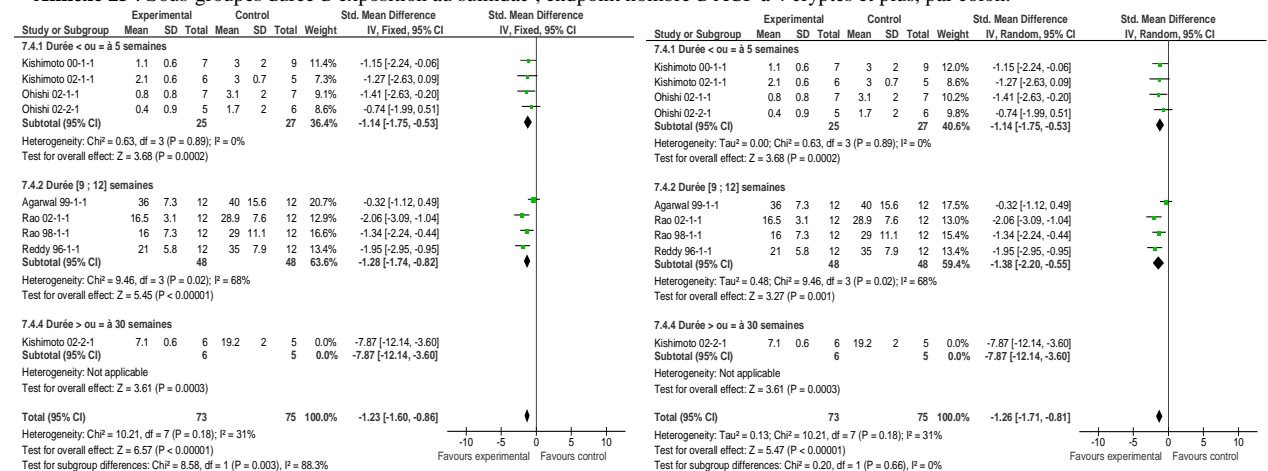
• **Annexe 23 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**



• **Annexe 24 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre d'ACF par côlon.**

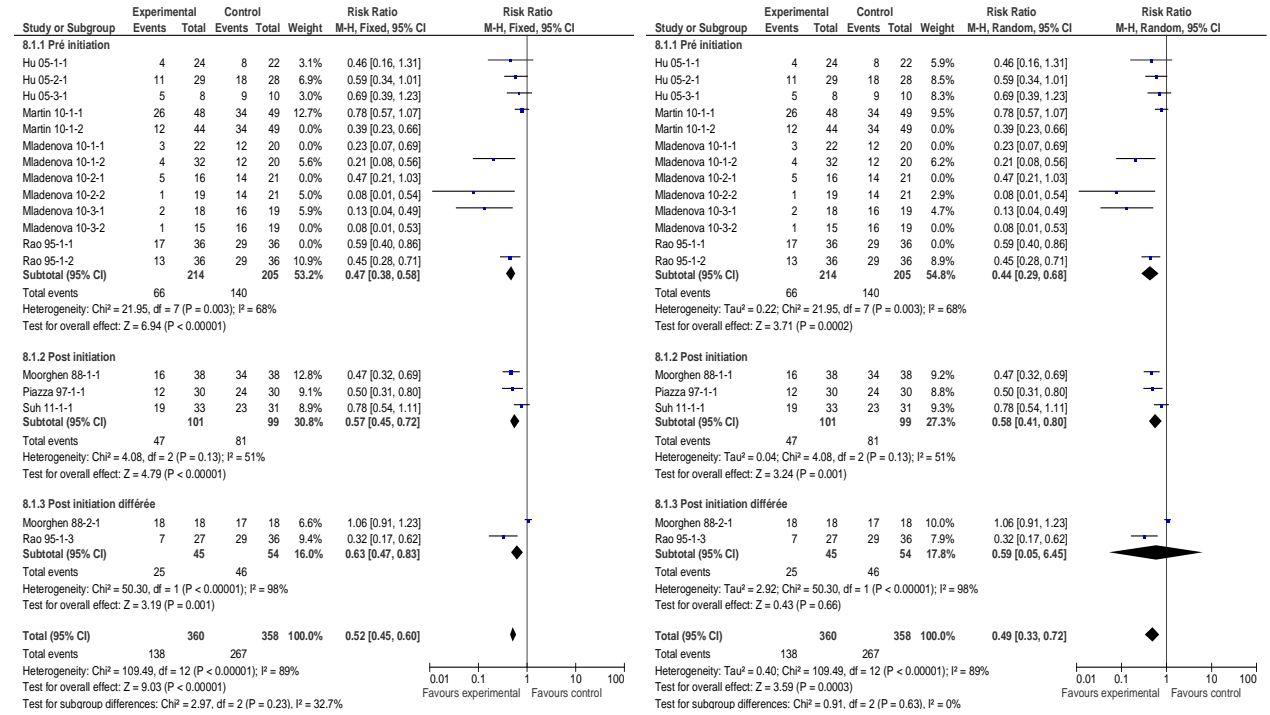


• **Annexe 25 : Sous-groupes durée d'exposition au sulindac ; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon.**

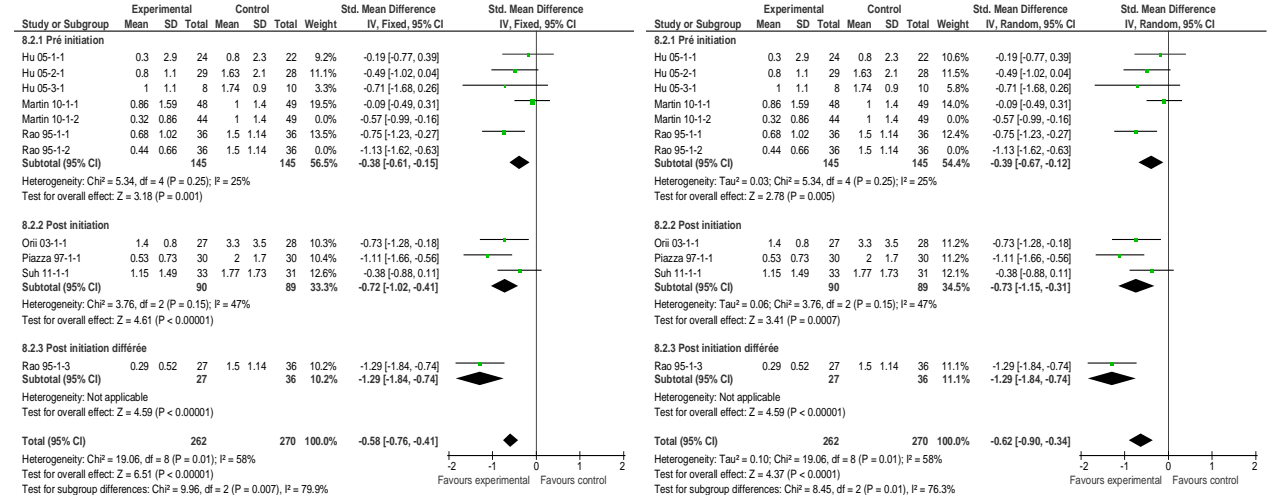


1.2.5. Moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation

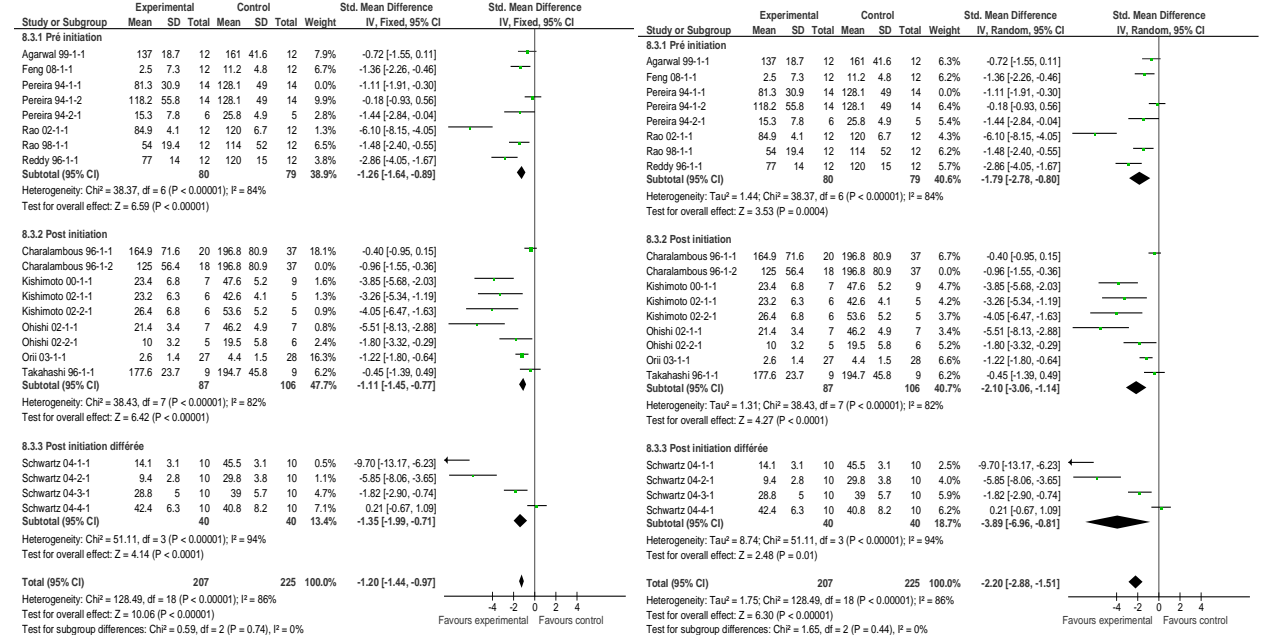
• **Annexe 26** : Sous-groupes moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.



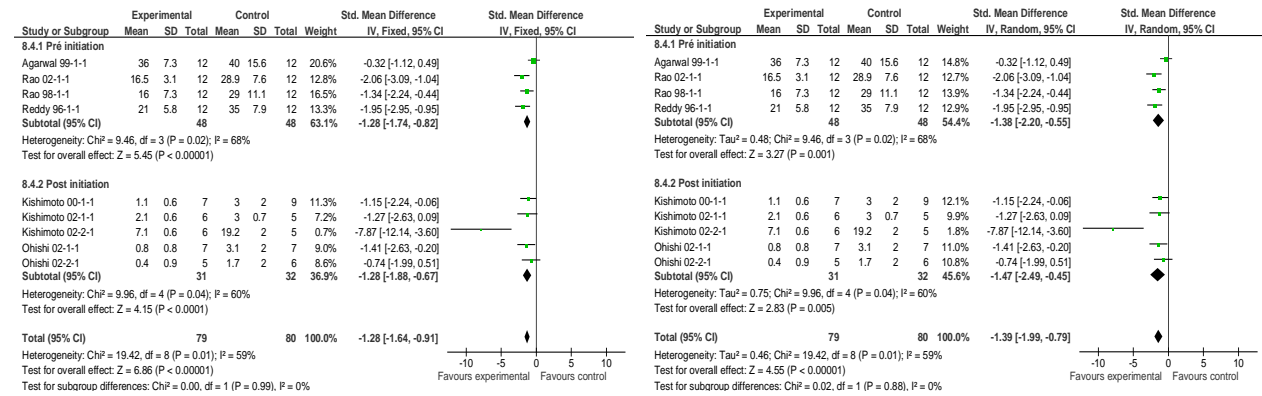
• **Annexe 27** : Sous-groupes moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation; endpoint nombre de tumeurs par côlon.



• **Annexe 28 : Sous-groupes moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation; endpoint nombre d'ACF par côlon.**

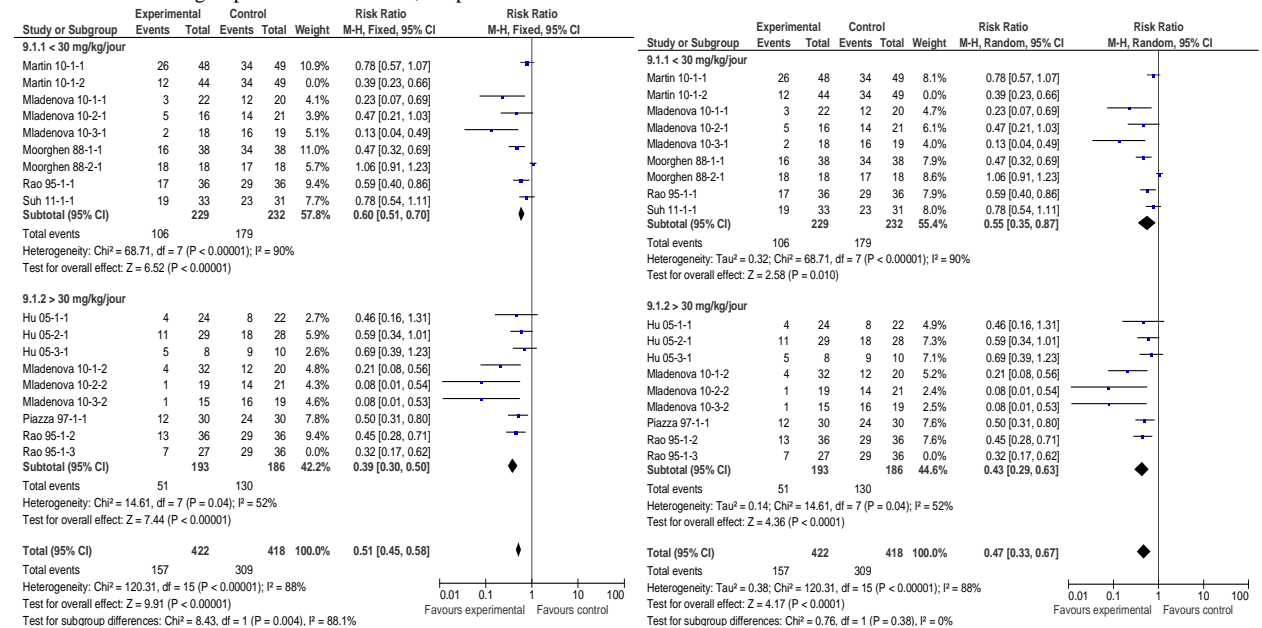


• **Annexe 29 : Sous-groupes moment d'administration du sulindac par rapport à l'initiation; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus par côlon.**

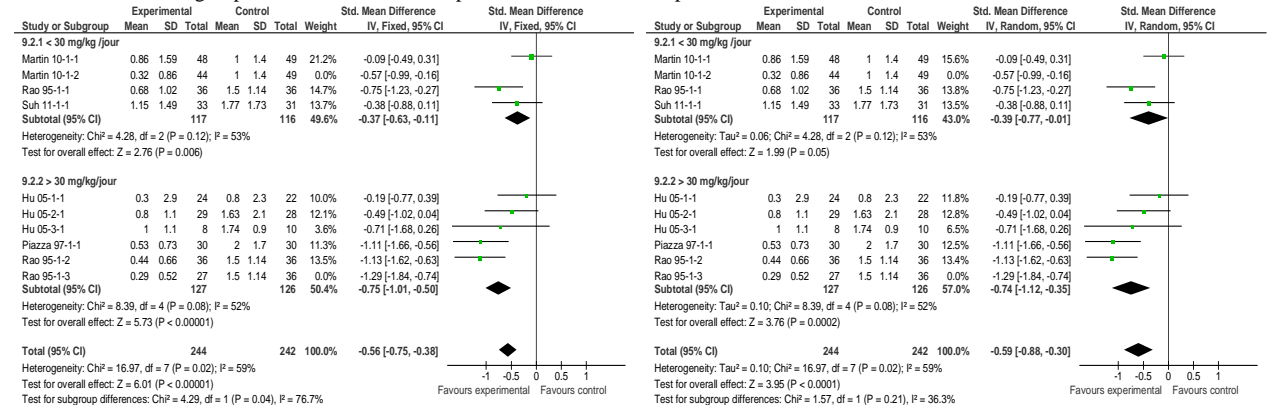


1.2.6. Dose de sulindac

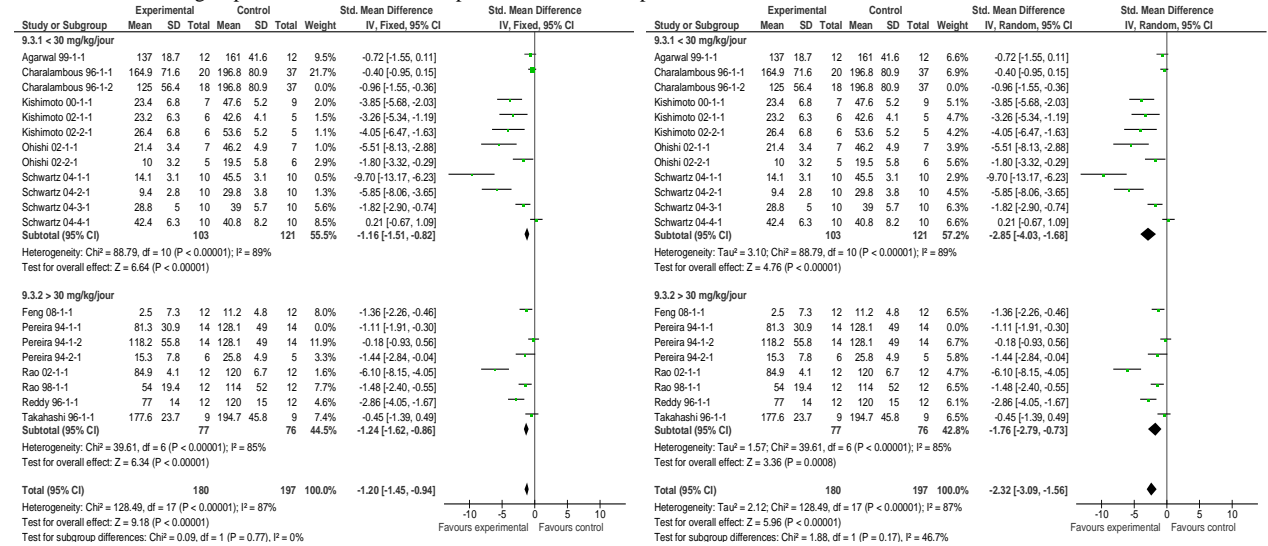
• **Annexe 30 : Sous-groupes dose de sulindac ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.**



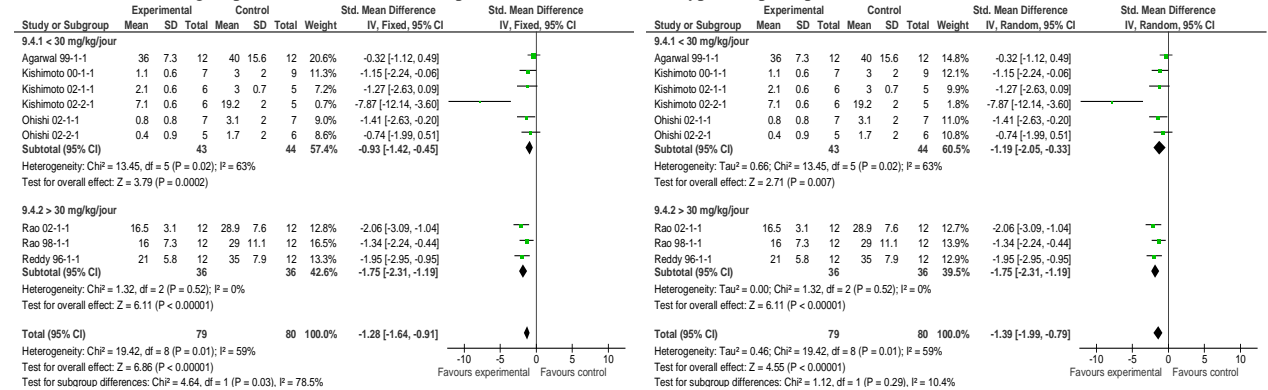
• **Annexe 31 : Sous-groupes dose de sulindac ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**



• **Annexe 32 : Sous-groupes dose de sulindac ; endpoint nombre d'ACF par côlon.**



• **Annexe 33 : Sous-groupes dose de sulindac ; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon.**

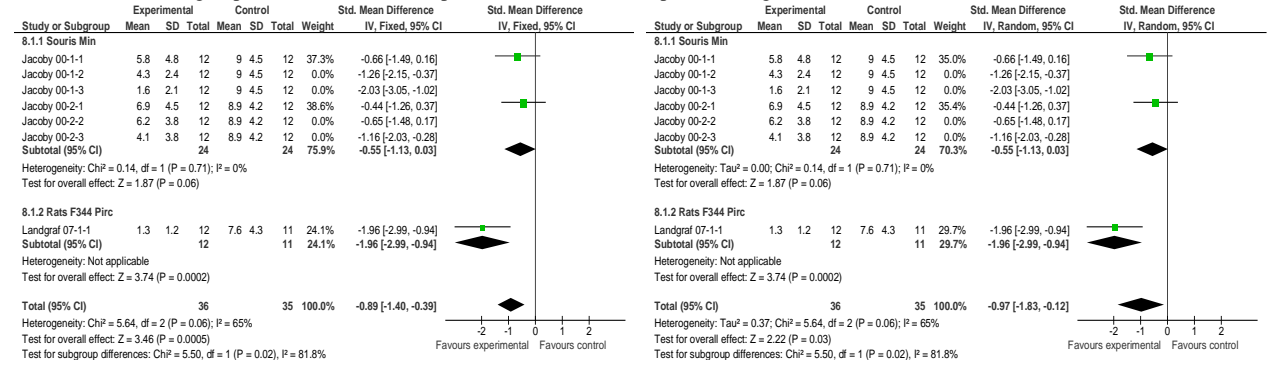


2. Célécoxib

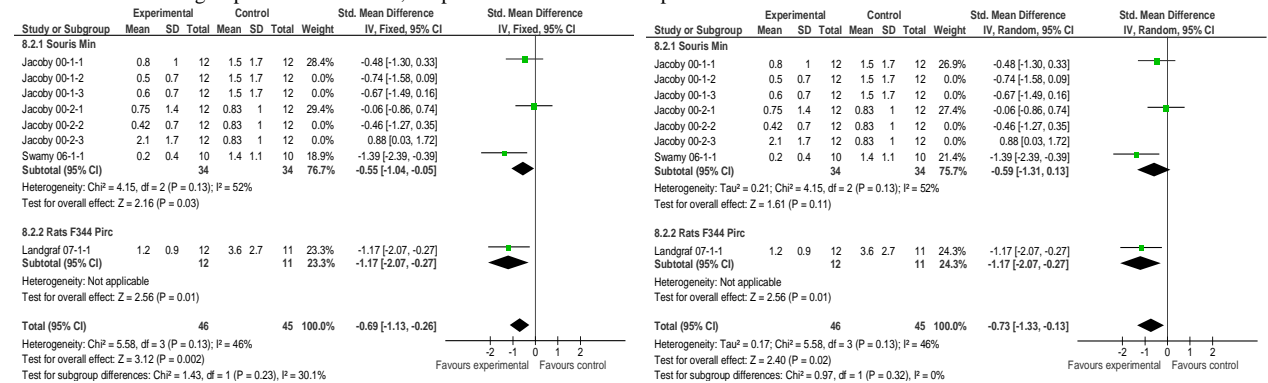
2.1. Tumeurs spontanées, rongeurs mutants (méta-analyse en sous-groupes)

2.1.1. Modèle animal

• Annexe 34 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle.

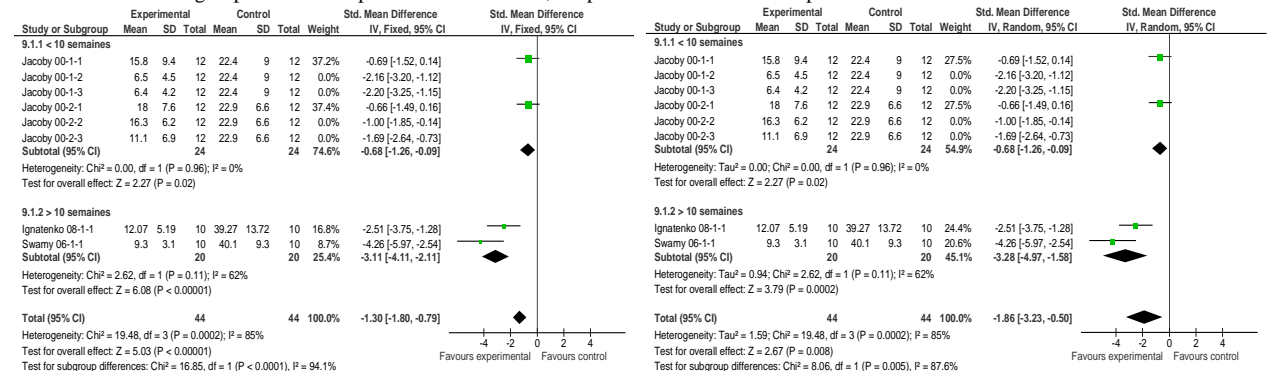


• Annexe 35 : Sous-groupes modèle animal ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.

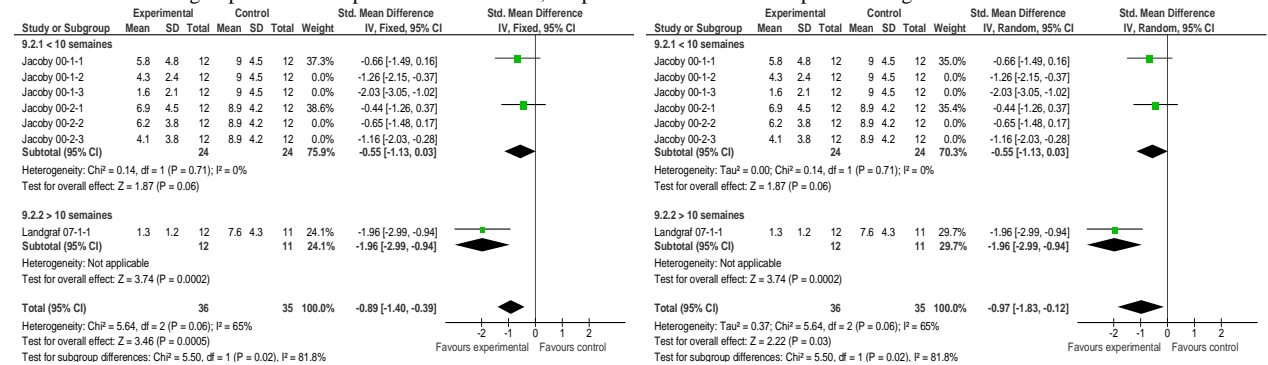


2.1.2. Durée d'exposition au célécoxib

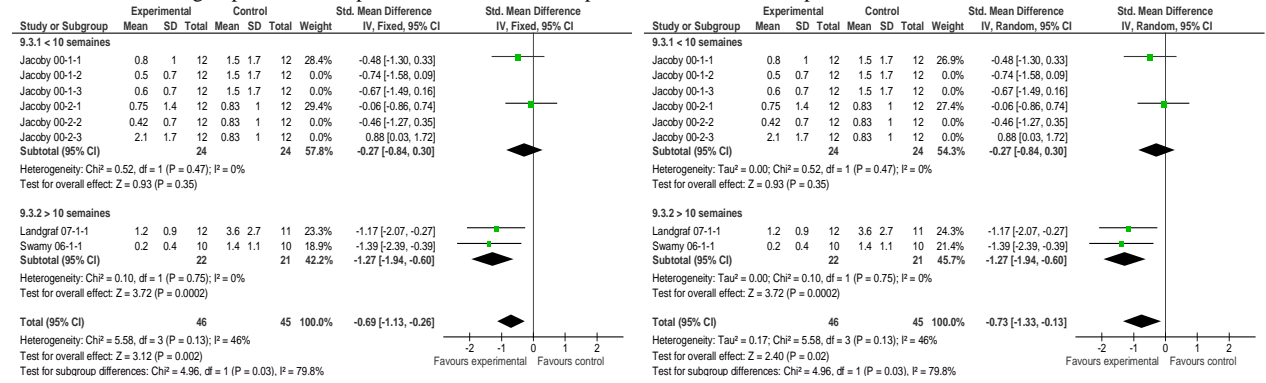
• Annexe 36 : Sous-groupes durée d'exposition au célécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par intestin.



• Annexe 37 : Sous-groupes durée d'exposition au célécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle.

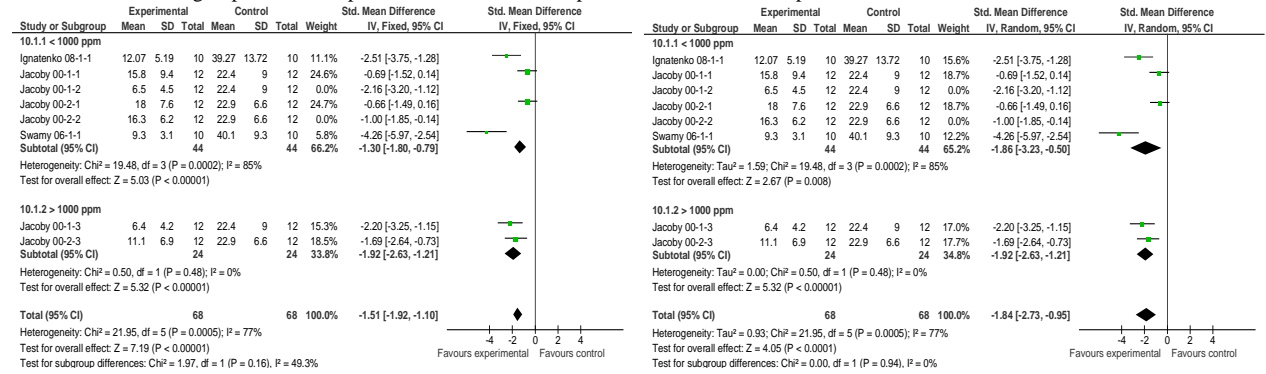


• **Annexe 38 : Sous-groupes durée d'exposition au célécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**

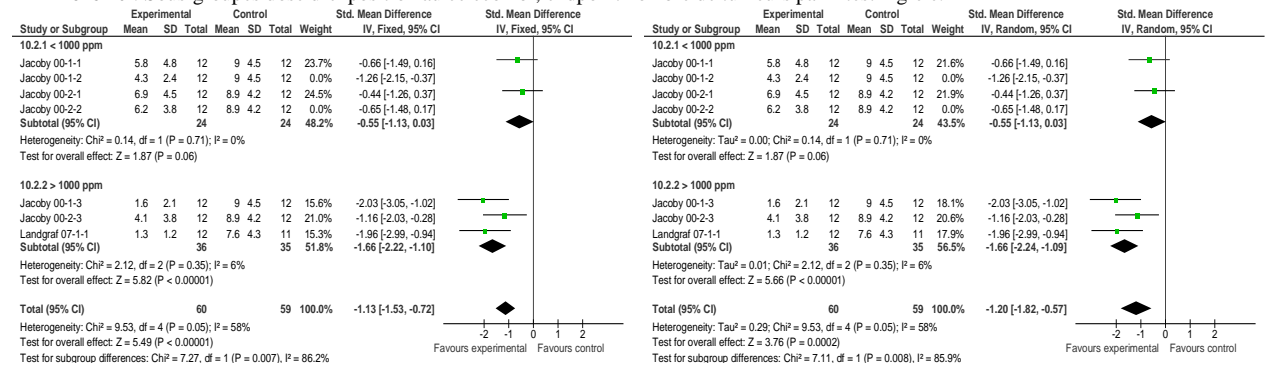


2.1.3. Dose de célécoxib

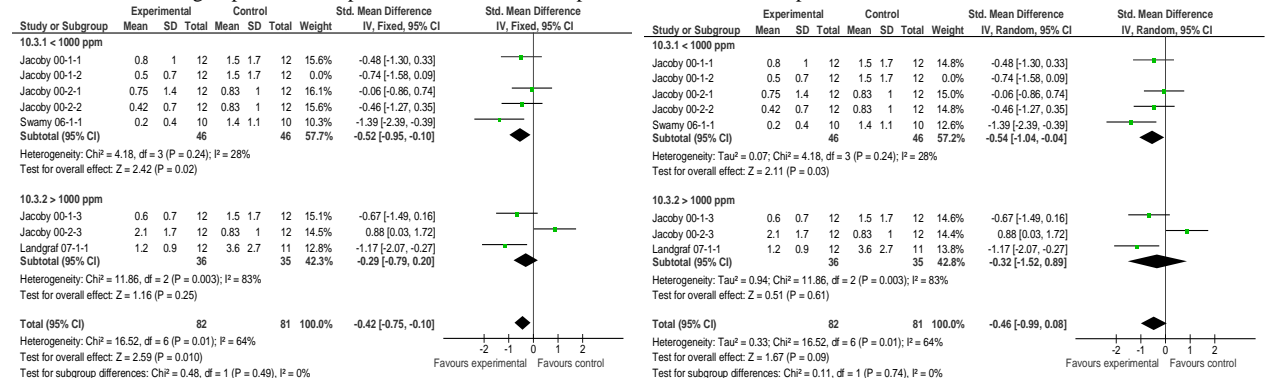
• **Annexe 39 : Sous-groupes dose d'exposition au célécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par intestin.**



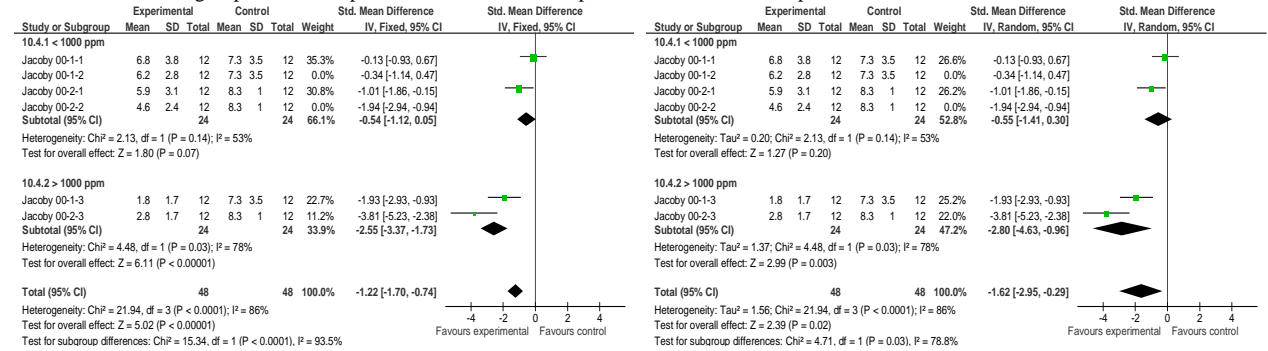
• **Annexe 40 : Sous-groupes dose d'exposition au célécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par intestin grêle.**



• **Annexe 41 : Sous-groupes dose d'exposition au célécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**



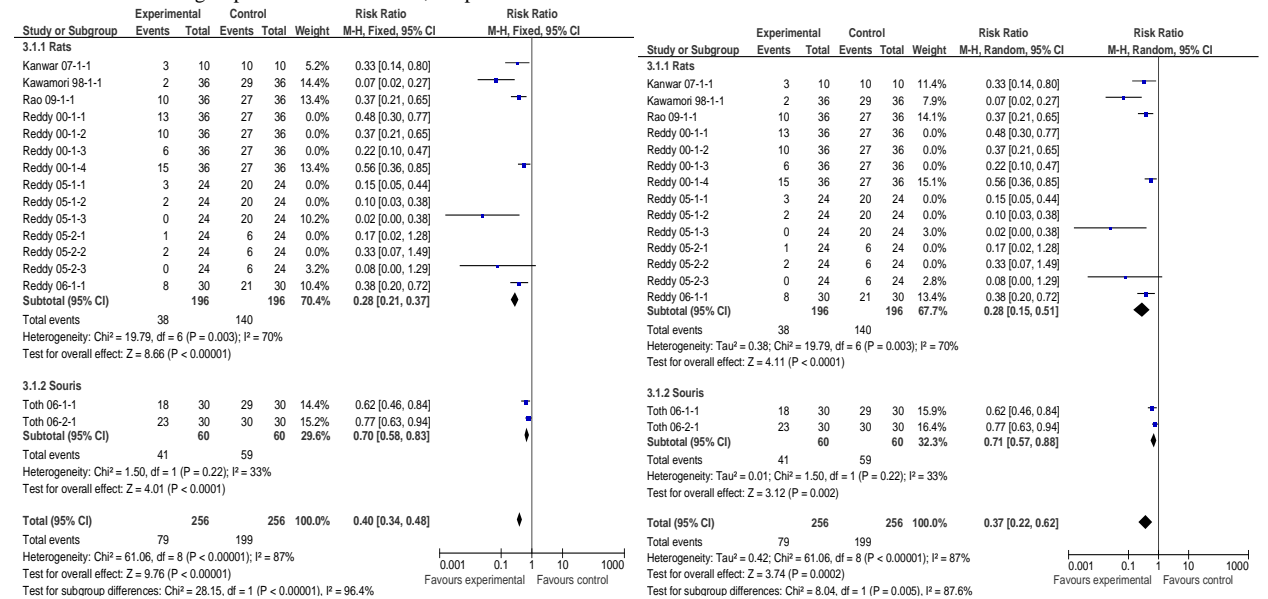
• **Annexe 42 : Sous-groupes dose d'exposition au célocécoxib ; endpoint nombre de tumeurs par iléon.**



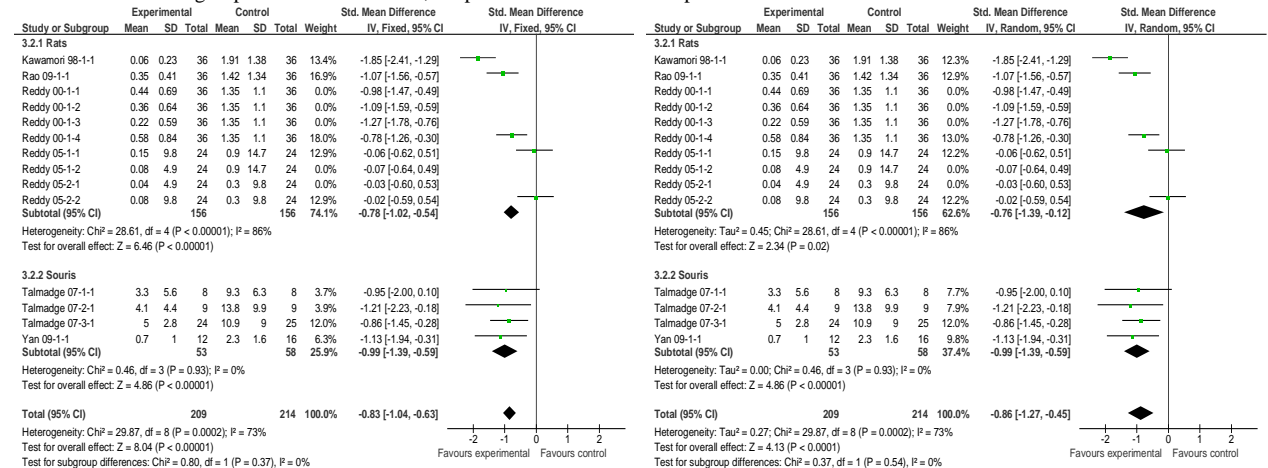
2.2. Tumeurs chimio-induites (méta-analyse en sous-groupes)

2.2.1. Modèle animal

• **Annexe 43 : Sous-groupes modèles animaux ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.**

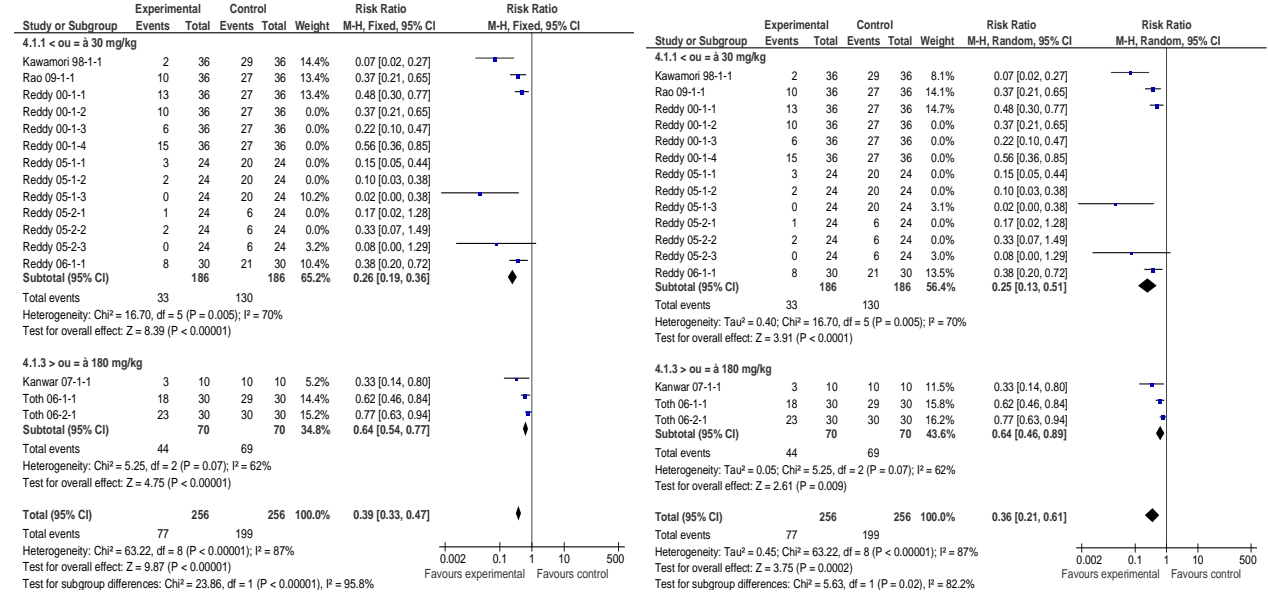


• **Annexe 44 : Sous-groupes modèles animaux ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**

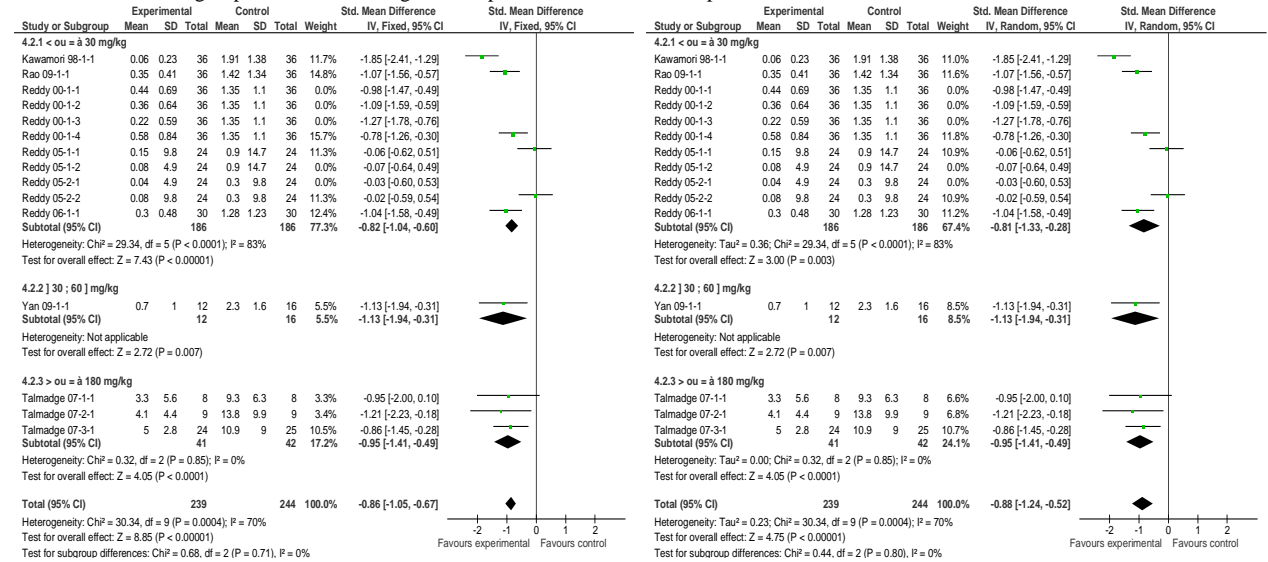


2.2.2. Dose de carcinogène

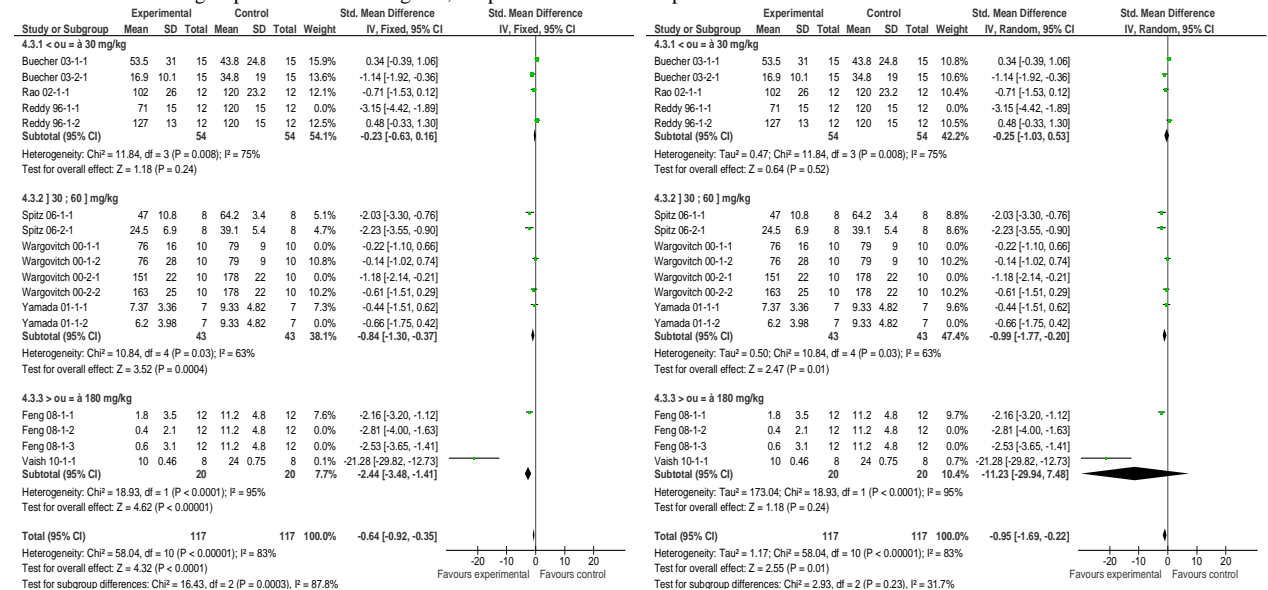
• Annexe 45 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.



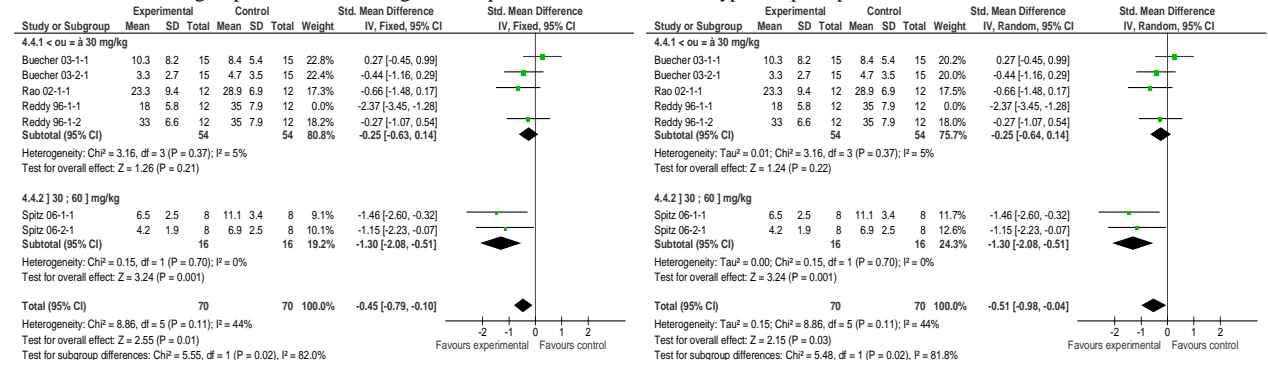
• Annexe 46 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.



• Annexe 47 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint nombre d'ACF par côlon.

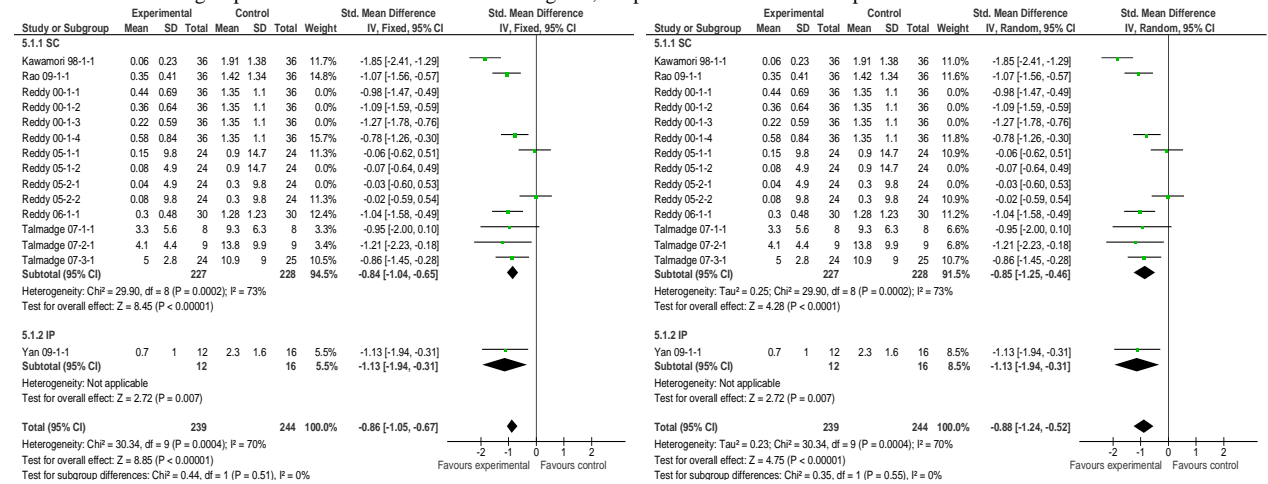


• **Annexe 48 : Sous-groupes dose de carcinogène ; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon.**

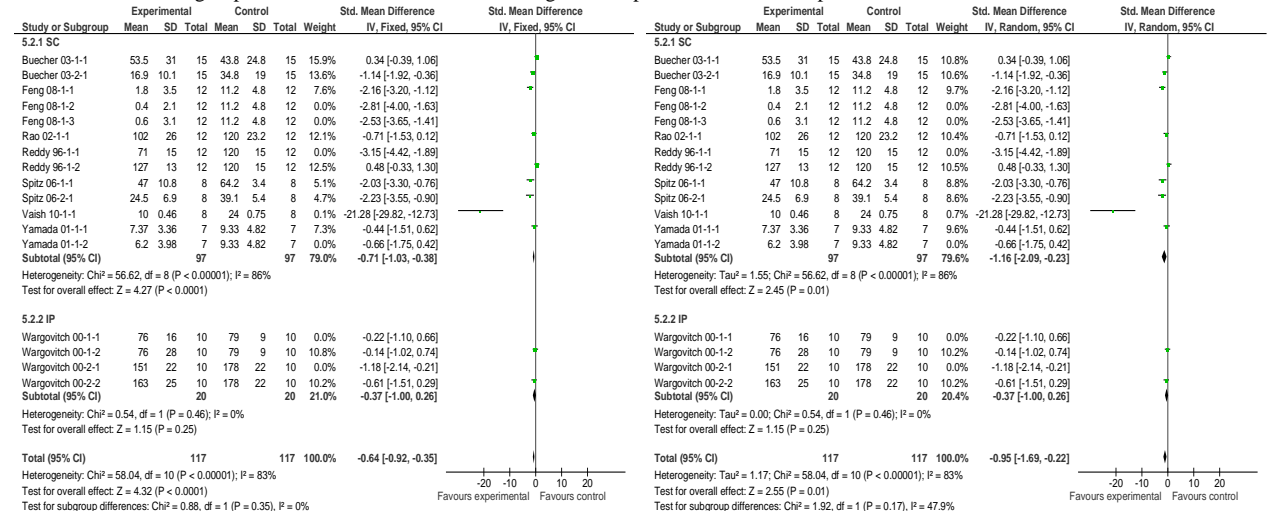


2.2.3. Voie d'administration du carcinogène

• **Annexe 49 : Sous-groupes voie d'administration du carcinogène ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**

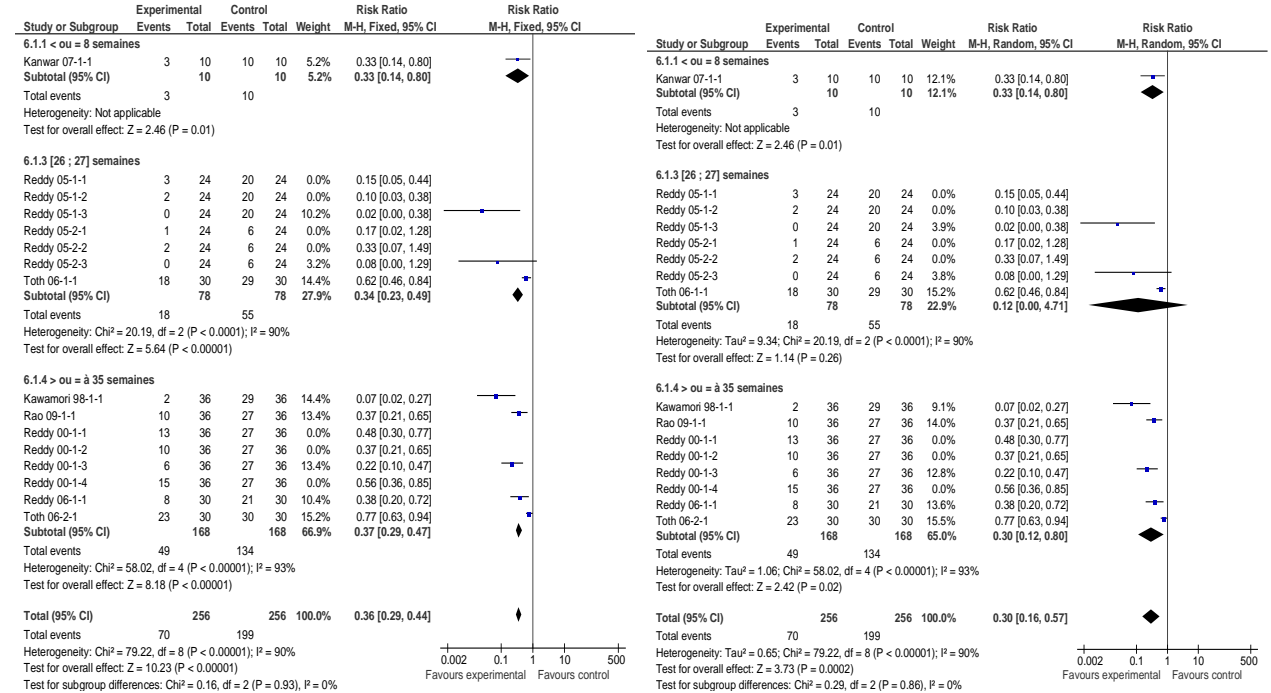


• **Annexe 50 : Sous-groupes voie d'administration du carcinogène ; endpoint nombre d'ACF par côlon.**

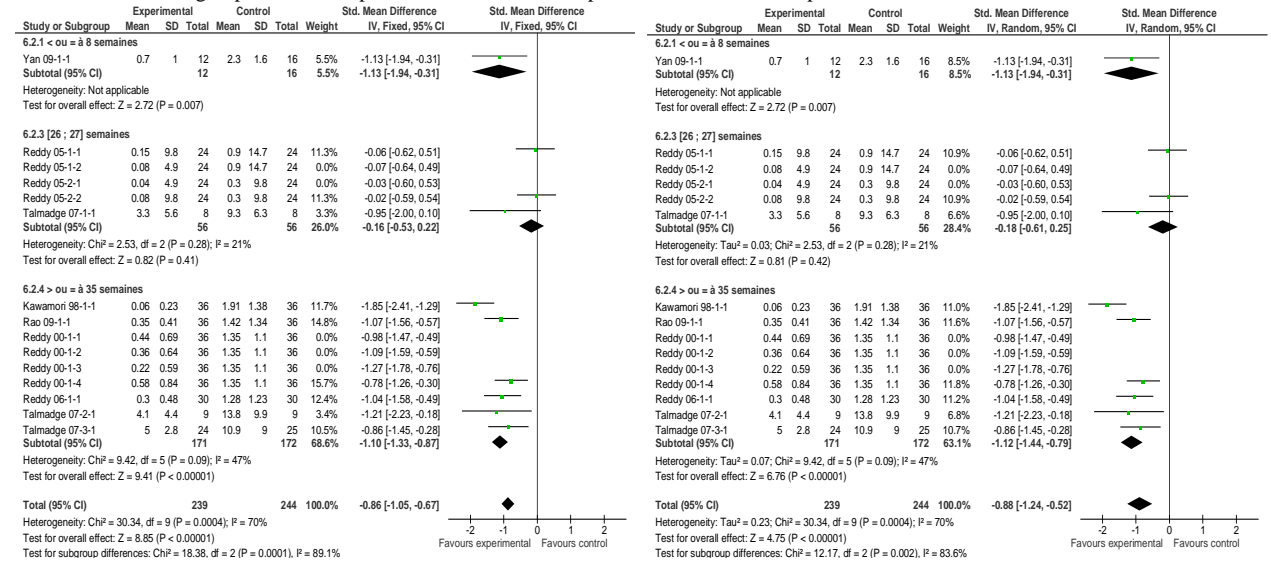


2.2.4. Durée d'exposition au célexcoxib

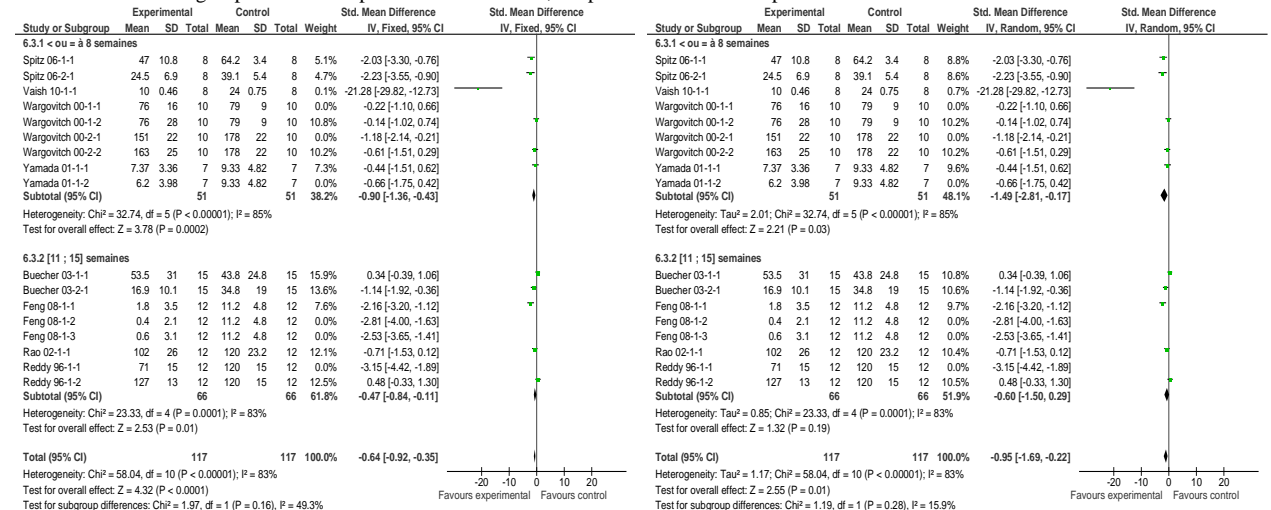
• Annexe 51 : Sous-groupes durée d'exposition au célexcoxib ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.



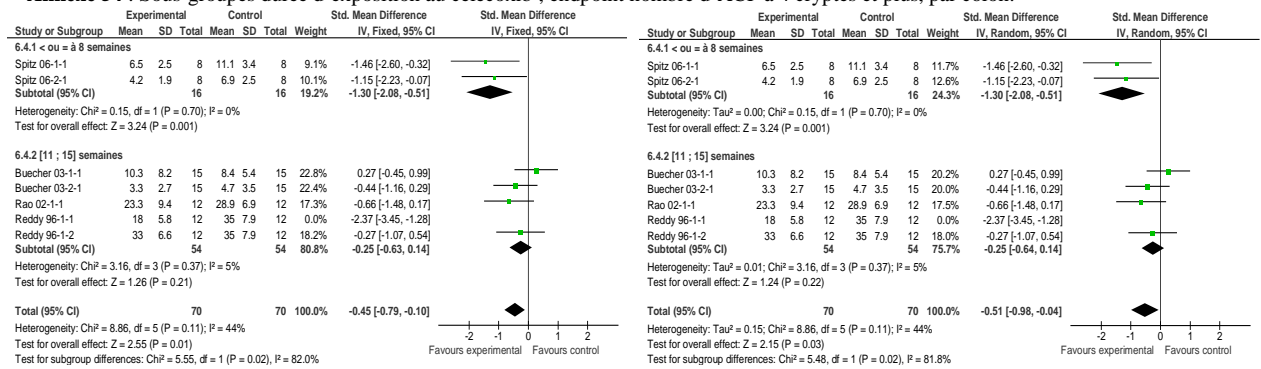
• Annexe 52 : Sous-groupes durée d'exposition au célexcoxib ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.



• Annexe 53 : Sous-groupes durée d'exposition au célexcoxib ; endpoint nombre d'ACF par côlon.

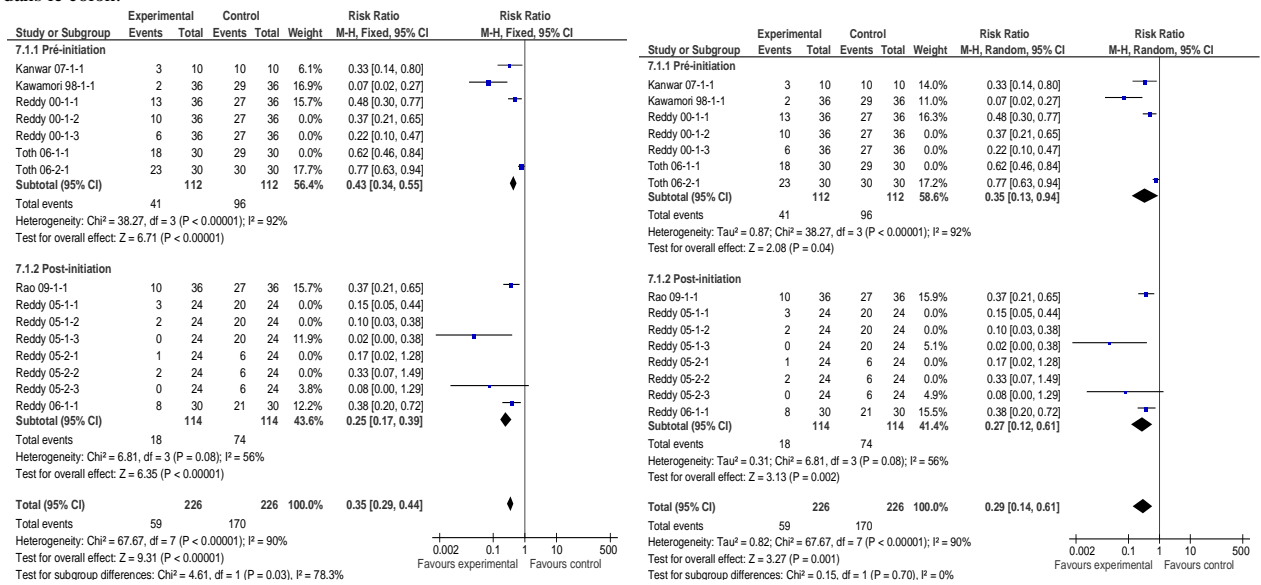


• **Annexe 54** : Sous-groupes durée d'exposition au célecoxib ; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon.

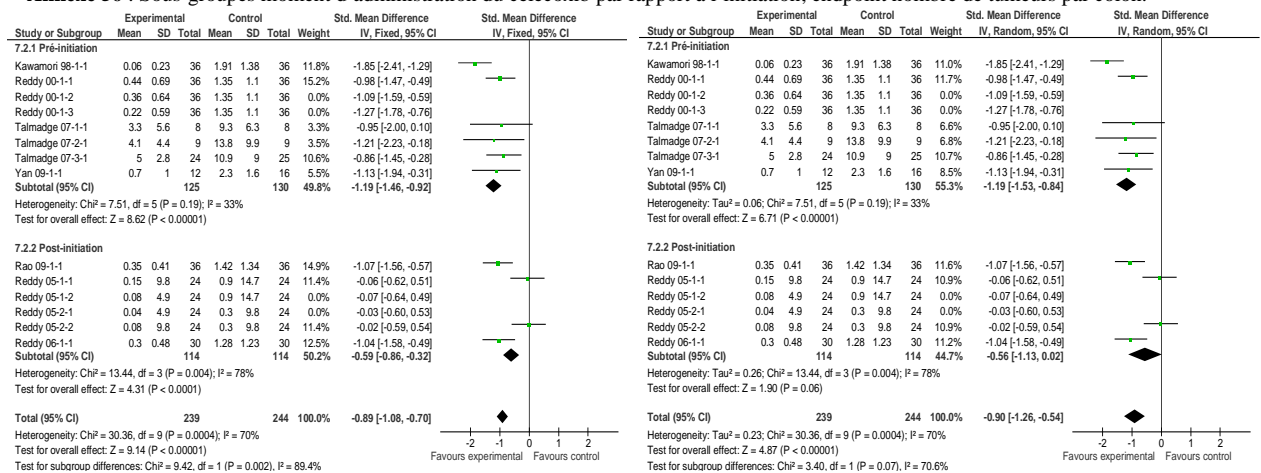


2.2.5. Moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation

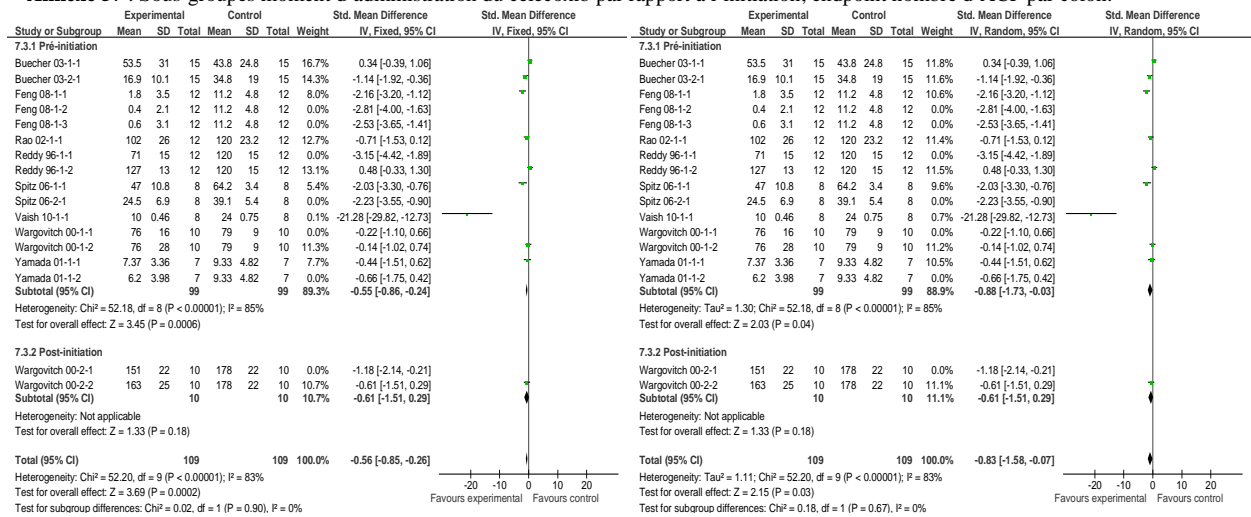
• **Annexe 55** : Sous-groupes moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.



• **Annexe 56** : Sous-groupes moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation; endpoint nombre de tumeurs par côlon.

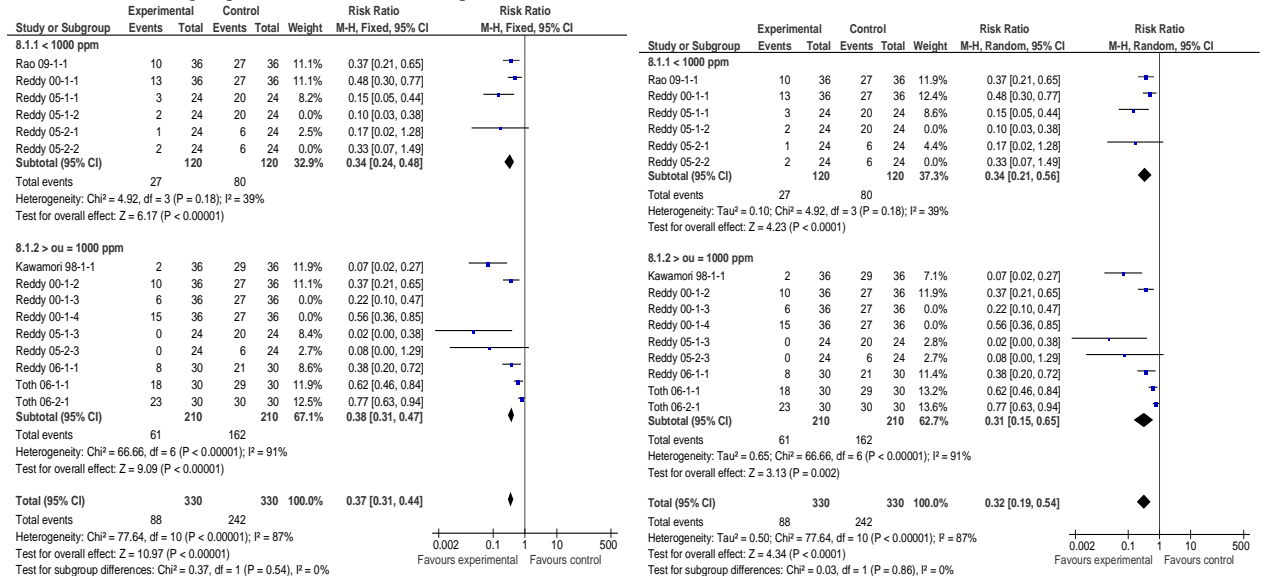


• **Annexe 57 : Sous-groupes moment d'administration du célecoxib par rapport à l'initiation; endpoint nombre d'ACF par côlon.**

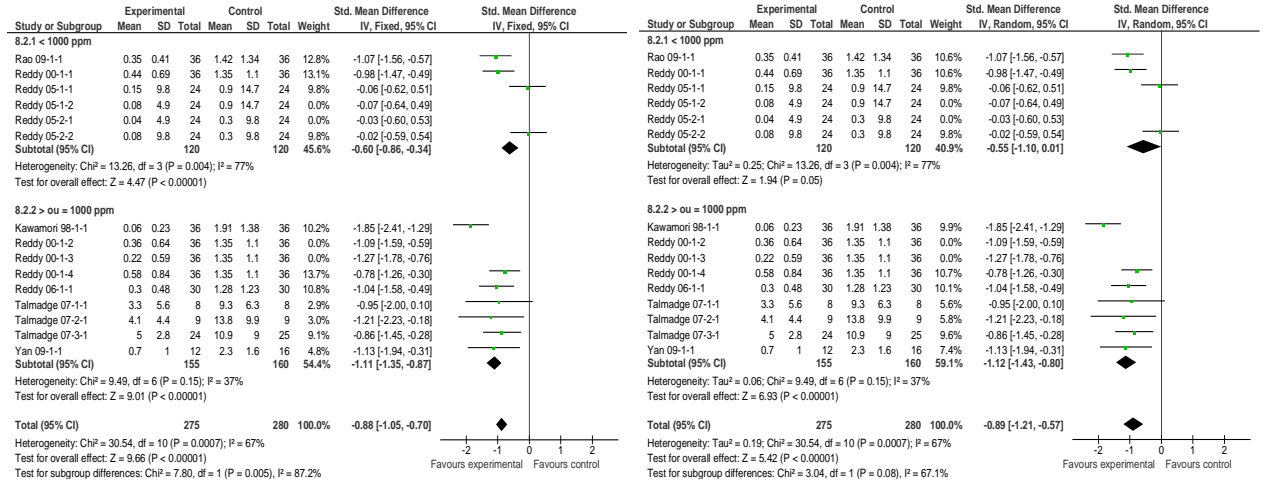


2.2.6. Dose de célecoxib

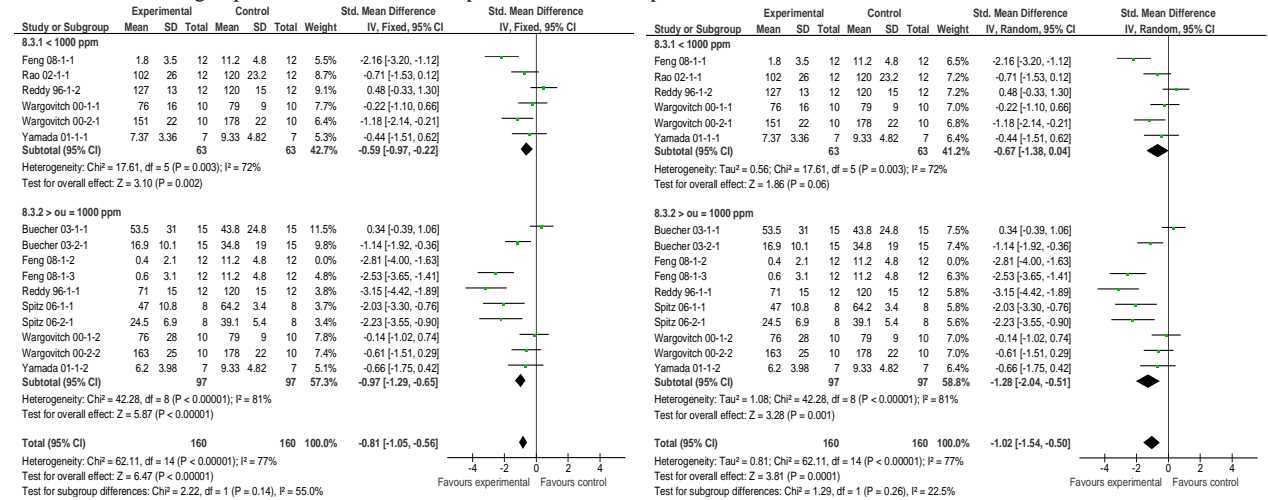
• **Annexe 58 : Sous-groupes dose de célecoxib ; endpoint incidence de la survenue de tumeur dans le côlon.**



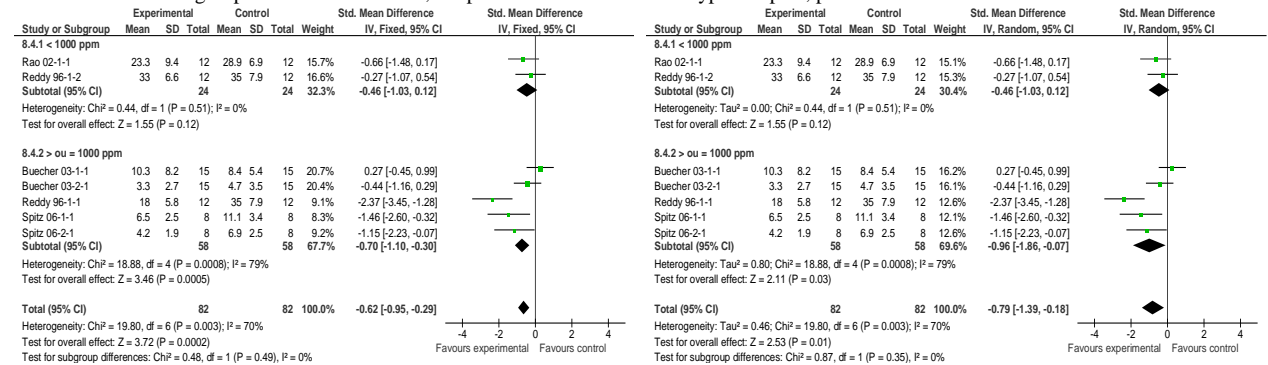
• **Annexe 59 : Sous-groupes dose de célecoxib ; endpoint nombre de tumeurs par côlon.**



• **Annexe 60** : Sous-groupes dose de célecoxib ; endpoint nombre d'ACF par côlon.



• **Annexe 61** : Sous-groupes dose de célecoxib ; endpoint nombre d'ACF à 4 cryptes et plus, par côlon.



Nom : HENRION

Prénom : Rémi

TITRE : META-ANALYSE DES EFFETS PROTECTEURS DE DEUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, LE SULINDAC ET LE CELECOXIB SUR LA CANCEROGENESE COLORECTALE CHEZ LES RONGEURS

RESUME : Le cancer colorectal est à l'origine de 610 000 décès dans le monde, chaque année. La survenue de cette maladie est multi-factorielle (génétique, alimentation, mode de vie...). Ces différents facteurs sont autant de cible pour la prévention. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également prometteuse. En effet l'expression de la cyclo-oxygenase-2 a une action sur la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la promotion de l'invasion tumorale et la stimulation de l'angiogénèse. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la cyclo-oxygenase-2, se présentent donc comme une arme thérapeutique, capable d'agir à tous les stades de la cancérogenèse colorectale.

Le but de notre travail a été de quantifier l'effet protecteur de deux AINS : le sulindac et le célécoxib. Pour ce faire, nous avons utilisé l'outil de la méta-analyse.

Au final nous avons confirmé l'effet protecteur de ces deux AINS. Leur effet s'est même montré supérieur à celui d'autres molécules chémoprotectrices, disposant de méta-analyse (aspirine, calcium, curcumine...).

MOTS-CLES : cancer, colon, chemoprevention, meta-analyse, sulindac, célécoxib, anti-inflammatoire non stéroïdiens, rongeurs.

ENGLISH TITLE : META-ANALYSIS OF COLON CHEMOPREVENTION IN RODENTS BY SULINDAC AND CELECOXIB

ABSTRACT : Yearly, colorectal cancer causes 610 000 deaths, in the world. Occurrence is multifactorial (genetic, diet, lifestyle...). These factors constitute many targets for prevention. Use of non-steroidal anti inflammatory drugs is also attractive. Indeed, cyclo-oxygenase 2 expression, have an effect on cellular proliferation, apoptosis inhibition, neoplastic invasion and angiogenic stimulation. Non-steroidal anti inflammatory drugs, inhibit cyclooxygenase expression and appear to be a efficient therapy against colorectal cancer.

Our aim, was to quantify chemopreventive effect of two NSAIDs : sulindac and celecoxib. For that, we used meta-analysis.

Finally, we confirmed a protective effet of sulindac and celecoxib, against carcinogenesis. This effect is more potent than the one from others molecules, benefiting meta-analysis (aspirin, calcium, curcumin...).

KEYWORDS : cancer, colon, chemoprevention, meta-analysis, sulindac, célécoxib, non-steroidal anti-inflammatory drug, rodent.