

Denis E. CORPET¹
Géraldine PARNAUD
Sylviane TACHE
Fabrice PIERRE

Polyethylene glycol, a potent suppressor of chemically induced colon cancer, discovered while studying tumor promotion by meat.

Epidemiological studies suggest that red meat intake and processed meat intake are associated with an increased risk of colorectal cancer. We have thus studied the tumor promotion by diets containing beef meat or bacon in rats. The end-point was the growth of azoxymethane-induced aberrant crypt foci (ACF) in the colon, considered as preneoplastic lesions. In contrast with the hypotheses, red meat did not promote and bacon reduced the ACF growth, in three independent studies. We showed later that red meat haeme strikingly promotes ACF when the diet is depleted in calcium and antioxidants. While studying the mechanisms of the paradoxical protection by bacon, likely due to the increased water intake, we discovered a new agent for chemoprevention, polyethylene glycol (PEG). PEG 8000 is the most potent suppressing agent against ACF in rats, and is second only to celecoxib in the prevention of chemically-induced intestinal cancers. Since PEG is not toxic and not absorbed, it should be soon studied in a prevention clinical trial in humans.

¹**Professeur Denis E. CORPET,**
Equipe Aliments & Cancers,
UMR ENVT-INRA
Xénobiotiques, Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse, 23
chemin des Capelles, 31076
TOULOUSE, France.

Le polyéthylène glycol, un puissant suppresseur du cancer colorectal, découvert en étudiant l'effet promoteur des viandes²

L'épidémiologie suggère que ceux qui consomment beaucoup de viande rouge ou de charcuteries ont un risque élevé de développer un cancer colorectal. Nous avons étudié l'effet promoteur de régimes riches en viande de bœuf ou en bacon chez le rat. La promotion a été estimée par la taille des foyers de cryptes aberrantes (FCA) induits dans le colon par un cancérigène, l'azoxyméthane. Ces FCA seraient des lésions pré-néoplasiques. Contrairement à nos hypothèses, la viande rouge n'a pas eu d'effet promoteur, mais le bacon a inhibé la cancérogenèse dans 3 études indépendantes. Nos études récentes montrent que l'hème de la viande rouge est un puissant promoteur des FCA, mais uniquement quand le régime contient très peu de calcium et pas d'antioxydants. En étudiant le mécanisme de la protection paradoxale par le bacon, probablement due à la consommation d'eau par les rats, nous avons découvert un nouvel agent de chimioprévention des cancers digestifs, le polyéthylène glycol (PEG). Le PEG 8000 est l'agent le plus puissant pour supprimer les FCA chez le rat, et seul le célécoxib est plus efficace que le PEG en prévention des cancers intestinaux. Le PEG n'est ni toxique, ni absorbé. Il devrait donc être étudié dans un essai clinique chez l'Homme.

Le cancer colorectal est la première cause de mortalité par tumeur chez les non-fumeurs des pays riches. Chaque jour environ cent Français apprennent qu'ils ont un cancer du côlon et cinquante en meurent dans les années qui suivent. Malgré des recherches intensives, l'efficacité des thérapeutiques a peu augmenté depuis vingt ans et la prévention paraît nécessaire. Trois approches non exclusives permettraient de réduire l'incidence des cancers digestifs : (1) la détection et l'excision des polypes à un stade précoce, (2) la prise régulière d'agents de chimioprévention et (3) l'adoption d'un mode de vie qui réduise le risque de cancer. Pour cette troisième approche, les études épidémiologiques suggèrent que ceux qui consomment beaucoup de viande ont un risque élevé d'avoir ce type de cancer, mais ceci est controversé (Parnaud et Corpet, 1997). Ce sont essentiellement les études cas-témoin qui montrent cet effet des viandes, de façon rétrospective. Cependant, certaines études prospectives, dans les cohortes nord-américaines notamment, indiquent

² Conférence présentée devant l'Académie Vétérinaire de France, Oct. 2003

aussi un effet néfaste des viandes rouges et des charcuteries. Dans une méta-analyse quantitative intégrant l'ensemble des études, Norat et al. estiment que le risque de développer un cancer colorectal est augmenté de 35% chez ceux qui mangent le plus de viande rouge, comparés à ceux qui en mangent le moins (intervalle de confiance à 95% du risque relatif compris entre 1.21 et 1.51, pour une population divisée en quintiles) (Norat *et al.*, 2002). La consommation de charcuteries, pourtant moins forte que celle de viande rouge, conduit à une augmentation similaire du risque. Inversement, la consommation de viandes blanches semble associée à un risque réduit. Ces études sont des observations qui ne peuvent conduire qu'à des hypothèses, pas à des preuves. En effet, des facteurs de confusion sont peut être la cause réelle des effets observés, et seule une expérimentation réalisée en double aveugle avec tirage au sort permettrait de prouver l'effet des viandes. Cette expérimentation semble quasi impossible à mener chez l'Homme, pour des raisons de coût et d'éthique. C'est pourquoi nous avons étudié l'effet des viandes sur la cancérogenèse colorectale chez des rats qui ont reçu un cancérigène chimique. Au cours de ces études, nous avons fait une observation inattendue, qui nous a mené à la découverte d'un nouvel agent de chimioprévention extrêmement puissant et non-toxique _____

Effet des aliments sur la cancérogenèse intestinale : METHODES.

Il est exceptionnel qu'un rongeur ait une tumeur intestinale spontanée. Pour étudier l'effet d'un aliment sur la cancérogenèse colorectale, on doit donc induire des tumeurs intestinales avec un cancérigène. Les cancérigènes les plus efficaces et les plus spécifiques du colon sont la diméthylhydrazine et ses métabolites, l'azoxyméthane notamment. Dans une étude de promotion tumorale typique, après l'injection d'azoxyméthane, la moitié des rats reçoivent un régime témoin, et l'autre moitié le régime à tester. Les rats sont sacrifiés en général un an après, et l'on compare l'effet du régime sur l'incidence des tumeurs

et des cancers. Les côlons sont examinés en double aveugle, pour compter les tumeurs, qui sont prélevées et incluses dans la paraffine pour faire des coupes fines. Ces lames d'histologie sont examinées en double aveugle, pour distinguer les adénomes des adénocarcinomes invasifs (cancers). Pour chaque groupe de rats, on calcule ensuite l'incidence, qui est le nombre de rats portant au moins une tumeur (ou un cancer) divisé par le nombre de rats du groupe (l'incidence est donnée en pour-cent). On calcule aussi le nombre moyen de tumeurs par rat, qui est en partie fonction de l'incidence.

En 1987 Ranjana Bird a observé pour la première fois des cryptes aberrantes sur la muqueuse colique des rongeurs qui avaient reçu un cancérigène quinze jours auparavant. Par rapport aux cryptes normales, ces cryptes sont plus grosses, leur ouverture est allongée, et elles sont colorées plus fortement par le bleu de méthylène. On peut les compter sans pratiquer d'histologie, mais en coupe elles montrent de nombreuses cellules en mitose, et, pour certaines, des aspects franchement dysplasiques. En quelques semaines ces cryptes aberrantes se divisent et donnent des foyers de cryptes aberrantes (FCA), dont les plus gros sont des petits adénomes. Au niveau moléculaire, beaucoup de changements typiques des cancers colorectaux sont retrouvés dans les FCA, par exemple la mutation du gène K-ras. Il est donc probable les FCA soient des lésions pré-néoplasiques, et que certains d'entre eux puissent évoluer en cancer. Ces FCA sont induits très spécifiquement par les cancérigènes du colon, et leur nombre est fonction de la dose de cancérigène injectée. Le nombre de FCA est donc considéré comme un moyen d'évaluer l'induction tumorale (initiation). Par ailleurs, la croissance des FCA est accélérée par les agents qui sont promoteurs du cancer colorectal, et inhibée par les agents de chimioprévention (Corpet et Tache, 2002). Le nombre de cryptes par FCA (taille) est donc utilisé comme marqueur de la promotion tumorale. Les études sur les FCA sont de trois à dix fois moins longues que les études sur les tumeurs, et coûtent trente à cinquante fois moins cher. Les FCA

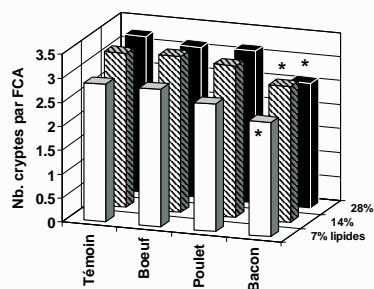
ont donc permis de tester un nombre important d'aliments et d'agents de chimioprévention. Cependant, les résultats obtenus sur les FCA doivent être confirmés dans des études animales de cancérogenèse classique. Ces dernières ne sont pas directement extrapolable à l'être humain, mais doivent en dernier recours être vérifiées par des essais cliniques chez des volontaires. _____

Effet des VIANDES sur la cancérogenèse du colon.

Notre hypothèse d'étude, suivant les données de l'épidémiologie, était qu'un régime riche en viande de bœuf serait promoteur de la croissance des tumeurs induites par l'azoxyméthane chez le Rat Fischer 344. Un régime riche en bacon favoriserait plus encore la croissance des tumeurs, mais un régime riche en viande de poulet inhiberait au contraire la cancérogenèse. Ces régimes furent comparés à deux régimes témoins iso-protéiques (caséine) et iso-lipidiques : l'un des régimes témoins contenait de l'huile d'olive, l'autre du saindoux. La promotion fut estimée par la taille des FCA induits dans le colon par l'azoxyméthane. Cette taille est estimée par le nombre de cryptes par FCA. A notre grande surprise, les régimes contenant 30% de viande de bœuf ou de poulet lyophilisée ne produisirent aucun effet sur la croissance des foyers de cryptes aberrantes, des lésions pré-néoplasiques dont la croissance est corrélée à l'incidence des tumeurs à long terme (Corpet et al., 1990). De façon surprenante, les rats recevant un régime avec 30% de bacon avaient des FCA plus petits que les autres, ce qui était contraire à l'hypothèse de départ. Une répétition de cette expérience avec des régimes contenant 60% de viande redonna les mêmes résultats : pas de promotion tumorale par le régime riche en bœuf, pas de protection par le régime riche en poulet, mais une protection significative par le régime riche en bacon (Parnaud et al., 1998). Devant ces résultats surprenants, nous répétâmes une troisième fois l'expérience, avec des régimes maigres (7% lipide). Cette troisième étude donna les mêmes résultats que les deux premières, comme le

montre la figure 1 (Parnaud et al., 2000).

Figure 1 : Effet de régimes contenant de la viande de bœuf, de poulet ou du bacon, sur la taille des foyers de cryptes aberrantes dans le colon du Rat : les viandes ne montrent aucun effet promoteur, au contraire les régimes contenant du bacon diminuent la taille des FCA induits par l'azoxyméthane.



Légende de la figure 1 : Dans trois études indépendantes, des femelles F344 ont reçu une injection d'azoxyméthane (20 mg/kg) et ont été réparties aléatoirement 7 j après dans des groupes de 10 rats recevant un régime expérimental contenant 7, 14 ou 28% de lipides. Dans les régimes témoins, les graisses et les protéines étaient apportées par saindoux et caséine. Dans les autres régimes, graisses et protéines étaient apportées par 30 ou 60% de bœuf, de poulet ou de bacon, cuits à la poêle et lyophilisés. Après 100 jours de régime expérimental, les rats ont été sacrifiés et les foyers de cryptes aberrantes (FCA) quantifiés en double aveugle par un unique observateur. Les * indiquent les groupes significativement différents de leur témoin respectif.

Quelles explications peut-on trouver à ces résultats paradoxaux ?

- 1- L'absence d'effet promoteur de la viande de bœuf s'explique, d'après nous, par la présence dans le régime des rongeurs, de produits protecteurs que le régime occidental ne contient pas en quantité suffisante. Nous avons en effet montré récemment que l'hème présent dans la viande rouge est un promoteur très puissant de la cancérogenèse colique, chez des rats dont le régime contient peu de calcium et pas d'antioxydant (Pierre et al., 2003). Nous pensons que dans nos premières expériences le calcium du régime avait précipité l'hème dans l'intestin et que les antioxydants du régime avaient inhibé la

peroxydation des lipides par l'hème. Nous étudions actuellement l'effet de viandes riches en hème, le boudin noir notamment.

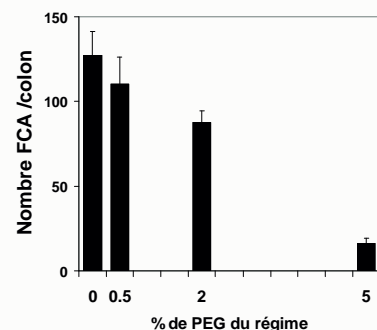
- 2- L'effet protecteur du bacon semble plus difficile à expliquer, surtout que sa consommation multiplie par vingt la quantité de composés N-nitrosés, dont beaucoup sont cancérogènes, dans l'intestin des rats (Parnaud et al., 2000). Cependant, comme le bacon est très salé, les rats qui en recevaient buvaient aussi beaucoup plus d'eau que les rats témoins. Nous avons donc fait l'hypothèse qu'une forte consommation d'eau protégeait les rats contre la cancérogenèse colique. Une expérience a donc été planifiée pour confirmer cette hypothèse : certains animaux ont été obligés à boire deux fois plus que les témoins, par dilution de l'aliment dans une soupe. D'autres ont été partiellement privés d'eau. Nous voulions aussi comprendre comment l'eau pouvait agir : un groupe a reçu un diurétique pour augmenter la prise de boisson et l'excrétion urinaire, un autre a reçu un laxatif osmotique non fermenté, pour augmenter l'hydratation des fèces et le transit intestinal. Les résultats de cette étude, non publiée, ont montré qu'une forte consommation d'eau pouvait en effet protéger légèrement les rats contre la cancérogenèse colique. Mais les résultats les plus intéressants de l'étude ont concerné l'effet du laxatif, le polyéthylène glycol (PEG, appelé aussi macrogol), qui se révéla un agent de protection extrêmement efficace contre la cancérogenèse intestinale.

Effet du polyéthylène glycol (PEG) sur la cancérogenèse du colon.

- Méthodes.

Ayant découvert l'effet anti-cancer du PEG par pure chance, nous avons ensuite étudié cet effet dans seize études indépendantes de cancérogenèse colorectale, avec plus de six cents rats et souris. Dans presque toutes ces études nous avons induit la cancérogenèse chez des rats F344 par une injection d'azoxyméthane (20 mg/kg). Sept jours plus tard les rats ont été répartis de façon aléatoire dans des groupes recevant du PEG à 5% dans l'eau de boisson ou dans des groupes témoins ne recevant pas de PEG. Différents PEG ont été étudiés mais dans beaucoup d'études, nous avons utilisé le PEG de poids moléculaire 8000 provenant de chez ICN. Dans notre première étude les rats furent traités par le PEG pendant cent jours. Dans la majorité des études suivantes, les rats ont été sacrifiés après trente jours de traitement. Les colons ont été ouverts, fixés à plat, colorés au bleu de méthylène et examinés au microscope optique à faible grossissement pour compter les FCA. Enfin deux études de plus longue durée nous ont permis d'étudier l'effet du PEG sur les adénomes et les adénocarcinomes, avec examen histologique des tumeurs macroscopiques.

Figure 2 : Relation entre la dose de PEG 8000 et l'inhibition des foyers de cryptes aberrantes initiés par l'azoxyméthane dans le colon du Rat : le PEG est extrêmement efficace et élimine pratiquement tous les FCA, mais la dose nécessaire est importante.



Légende de la figure 2 : Des rats F344 mâles ont reçu une injection d'azoxyméthane, puis ont été répartis aléatoirement 7 j plus tard en 4 groupes de 10 rats, qui ont reçu dans leur aliment entre 0 et 5% de polyéthylène glycol (PM 8000). Après 30 jours de traitement, les rats ont été sacrifiés et les FCA quantifiés en double aveugle. Les groupes 2 et 5% sont différents du témoin ($p < 0.01$).

Résultats des études courtes: Le PEG élimine les FCA.

Toutes nos études à court terme ont démontré un effet très significatif du PEG sur les FCA. Les rats ayant reçu du PEG 8000 pendant cent jours ont eu cent fois moins de gros FCA que les rats témoins et vingt fois moins de FCA totaux que les rats témoins (tous $p < 0.0001$) (Corpet & Parnaud, 1999). Deux des rats traités n'avaient aucun FCA, alors que les rats témoins avaient entre 100 et 150 FCA par colon. Le PEG 8000 est en fait plus efficace pour prévenir ou éliminer les FCA que tous les produits testés précédemment (Corpet et Taché, 2002). Cette comparaison systématique de tous les agents de chimioprévention publiés à ce jour (177 articles) est disponible sur l'Internet (<http://corpet.net/min> ou <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/indexan.html>). Les études suivantes ont montré que trois jours de traitement par le PEG suffisent à diviser le nombre de FCA par deux. Cependant, l'effet inhibiteur est réversible à l'arrêt du traitement. Le PEG entraîne la régression des FCA déjà établis sur la muqueuse (Corpet et al., 2000), et même l'élimination des polypes quand on l'administre plusieurs mois après l'injection du cancérigène (observation non publiée). L'effet du PEG dépend de la durée du traitement et de la dose de PEG administré (figure 2) (PARNAUD et al., 1999). Le PEG prévient l'apparition de FCA chez les rats consanguins F344 mâles et femelles, chez les rats non consanguins Sprague-Dawley et chez les souris OF1. Des FCA induits par des cancérigènes variés (azoxyméthane, methyl-nitroso-urée, methyl-amino-imidazo-quinoline), appartenant à des classes chimiques différentes (hydrazines, nitrosamines, amines hétérocycliques), ont été supprimés de façon similaire par le PEG, ce qui indique que le PEG n'agit pas spécifiquement sur une fonction chimique, ni sur un seul type de mutation. Des PEG de poids moléculaires compris entre 3350 et 12000 (mais pas le PEG 400, voir la figure 3), et le PEG 8000 provenant de cinq fournisseurs différents, ont supprimé les FCA provoqués par

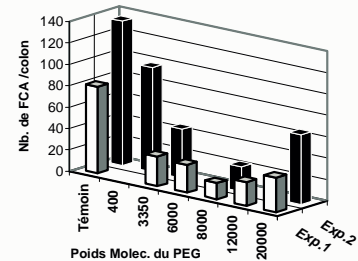
l'azoxyméthane. Une protection optimale semble atteinte avec le PEG 8000 (figure 3). L'effet de prévention a été plus fort chez des rats qui mangent un régime riche en graisses ($p < 0.0001$) que chez des rats recevant un régime standard pour rongeurs ($p = 0.02$) (Corpet et al., 2000). Le PEG s'est montré efficace, qu'il soit administré via l'aliment ou via l'eau de boisson, mais pas lorsqu'il a été donné par injection i.p. (résultat non publié) ou quand il a été donné seulement pendant la phase d'induction de la cancérogenèse (Parnaud et al., 1999).

Résultats des études longues - Le PEG supprime l'apparition des cancers.

Dans un modèle de cancérogenèse accélérée, des rats reçoivent, après une injection d'azoxyméthane, un régime riche en graisse saturée (20% de saindoux) et contenant 20% de caséine « cuite » pour promouvoir la croissance des tumeurs (Corpet et al., 1990). Le PEG a, dans ce modèle, diminué l'incidence des tumeurs macroscopiques de 70 à 10% ($p = 0.005$), et leur nombre moyen de 2.1 à 0.1 tumeur par rat ($p = 0.003$). Aucun cancer invasif ne fut détecté chez les rats traités par le PEG (Parnaud et al., 1999).

Dans le modèle standard de cancérogenèse, les rats reçoivent deux injections d'azoxyméthane, et mangent un régime standard AIN76. Dans ce modèle aussi le PEG a diminué significativement la cancérogenèse : L'incidence des tumeurs était de 70,4% chez les rats témoins, et de 9,5 % chez les rats traités ($p < 0.0001$). Le nombre moyen de tumeurs fut divisée par dix par le traitement, de 3.1 tumeurs par rat témoin à 0.3 tumeurs par rat traité ($p < 0.0001$) (CORPET et al., 2000). De tous les agents testés et publiés à ce jour (170 articles), seul le célécoxib s'est montré plus efficace que le PEG pour diminuer l'incidence des tumeurs chez des rats initiés par l'azoxyméthane (<http://corpet.net/min> ou <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/indexan.html>) (Corpet et Taché, 2002).

Figure 3 : Relation entre le poids moléculaire (PM) du PEG administré pendant 30 jours à 5% dans l'eau de boisson, et la suppression des foyers de cryptes aberrantes induites par l'azoxyméthane dans le colon du Rat : tous les PEGs de haut PM sont actifs, mais on observe un optimum pour le PM 8000.



Légende de la figure 3 : Dans deux études indépendantes, des rats F344 ont reçu une injection d'azoxyméthane, puis j ont été répartis aléatoirement 7 plus tard en 5 ou 6 groupes de 8 rats, qui ont reçu dans leur aliment entre 0 (témoins) ou 5% de polyéthylène glycol de poids moléculaires variés. Après 30 jours de traitement, les rats ont été sacrifiés, et les FCA quantifiés en double aveugle. Tous les groupes diffèrent de leur témoin ($p < 0.01$), à l'exception des rats ayant reçu du PEG 400 dans la deuxième étude (Exp.2).

Mécanismes de l'effet du PEG.

Le mécanisme précis de l'effet de chimioprévention du PEG n'est pas encore connu. Le PEG 8000 est un polymère de très haut poids moléculaire, hydrophile, de formule $H-(CH_2-CH_2-O)_n-H$ avec $n=400$, qui n'est ni absorbé, ni fermenté. Nous supposons que le PEG puisse agir de trois façons non exclusives : le PEG augmente le volume et l'hydratation du contenu intestinal, il tapisse et lubrifie la muqueuse, enfin il attire l'eau hors de la muqueuse.

- 1- Le poids et l'humidité des fèces sont doublés chez des rats qui boivent de l'eau contenant 5% de PEG. Ceci dilue les éventuels agents promoteurs du contenu intestinal, notamment les acides biliaires et les agents cytotoxiques détectés dans l'eau fécale (Corpet & Parnaud, 1999).
- 2- Le PEG protège les épithéliums contre les agressions physiques et chimiques du flux fécal, un effet joué de façon physiologique par les

mucines endogènes. De plus le PEG par ses propriétés de polymère amphiphile favorise la restauration des membranes cellulaires lésées. Un polymère voisin du PEG, le pluronic F68 (aussi appelé poloxamer 188), est très efficace pour la cicatrisation des membranes (Togo & al., 1999) et se révèle environ cinq fois plus efficace que le PEG contre les FCA chez le rat et la souris (Parnaud et al., 2001 b).

- 3- Enfin le PEG augmente la pression osmotique des milieux où il est dissous. *In vitro*, le PEG inhibe la prolifération et bloque des cellules cancéreuses humaines HT29 en phase G0/G1 (Parnaud et al., 2001 a). Roy et ses collaborateurs ont observé que le PEG induisait l'apoptose sur des cellules en culture et multipliait près de vingt fois l'expression de facteurs pro-apoptotiques (Roy et al., 2001). *In vivo*, dans l'intestin des rats, le PEG augmente la pression osmotique, ce qui semble induire l'apoptose des cellules transformées (observation non publiée). Lors de sa thèse de doctorat vétérinaire dans notre laboratoire, Erik Van Bek a démontré *in vivo* par des expériences de marquage des cellules lésées par du poly-dextran fluorescent (McNeil et Ito, 1989), que l'administration de PEG élimine spécifiquement les cellules des FCA, ce qui conduit à leur normalisation. Van Bek conclut donc que le PEG enlève les cellules précancéreuses de la muqueuse et agit pratiquement comme les anticancéreux cytotoxiques classiques, à ceci près qu'il n'est ni absorbé, ni toxique, ni coûteux (Van Bek, 2002).

Conclusions

L'effet du PEG sur les lésions prénéoplasiques du colon du rat est donc très rapide, très constant sur différents modèles et extrêmement efficace. Le PEG est également très puissant pour prévenir les cancers colorectaux induits chimiquement chez le rat, mais les études dans les modèles animaux doivent pouvoir être extrapolées à l'Homme (Corpet & Pierre, 2003). Or le PEG n'a pas de toxicité connue chez l'Homme : il est sur la liste des agents *Generally Recognized As Safe*, il est autorisé comme additif alimentaire en France et aux Etats-Unis, il est consommé quotidiennement à doses laxatives par des milliers de patients constipés en France, aux Etats-Unis et au Canada, enfin il est administré à très forte dose à des milliers de patients pour préparer leur côlon avant colonoscopie. Une étude d'observation récente en Indre-et-Loire montre que la consommation de PEG comme laxatif est associée à un risque diminué de moitié de porter un polype ou un cancer (Dorval et al., 2003). Nous pensons donc que le PEG devrait rapidement être testé dans un essai clinique de prévention des polypes. Sur notre proposition dans le cadre d'un appel d'offre, le *National Cancer Institute* des Etats-Unis a décidé en 2003 de financer une étude de phase II aux Etats-Unis pour tester l'hypothèse que l'administration de PEG permet d'éliminer les FCA du rectum de volontaires. Il est donc possible, après que des études aient été menées chez l'Homme, que le PEG ou un polymère voisin, soit utilisé pour la chimioprévention des cancers colorectaux chez les personnes ayant un risque important de développer ce type de cancer.

Cependant, et pour des raisons qui ne sont pas scientifiques, je pense qu'une approche non médicale de la prévention du cancer serait préférable à l'approche de chimioprévention (Corpet & Pierre, 2003). Il ne me semble pas souhaitable que chacun doive avaler quotidiennement son lot de pilules. Il me semble par contre préférable que l'on arrive à connaître, et à pratiquer, un mode de vie qui soit globalement favorable à la santé. C'est pourquoi nous continuons à étudier les effets des aliments sur la

cancérogénèse colorectale. Nous cherchons les aliments qui participent peut-être à l'augmentation du risque de cancer, comme la viande rouge. Mais nous ne souhaitons pas que ce type d'aliment, qui apporte des nutriments utiles, soient éliminés de l'alimentation. Nous cherchons donc en parallèle des composés alimentaires qui permettent de réduire le risque de cancer, par exemple le calcium qui inactive l'hème de la viande ou certains antioxydants qui protègent les acides gras polyinsaturés contre la peroxydation induite par l'hème (Pierre et al., 2003). Notre objectif final est que chacun puisse être informé sur les effets des aliments sur la santé (Corpet, 2001) et utilise ces informations pour équilibrer ses menus et vivre longtemps et heureux.

Références

- BIRD RP (1987) Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett.*, **37**, 147-151.
- CORPET DE (2001) Aliments fonctionnels et réduction du risque de développer un cancer. *In* : ROBERFROID M, éditeur. *Aliments fonctionnels*. Paris : Tech. & Doc., Lavoisier, 349-405.
- CORPET DE, PARNAUD G, DELVERDIER M, PEIFFER G, TACHE S (2000) Consistent and fast inhibition of colon carcinogenesis by polyethylene glycol in mice and rats given various carcinogens. *Cancer Res.*, **60**, 3160-3164.
- CORPET DE, PARNAUD G (1999) Polyethylene-glycol, a potent suppressor of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*, **20**, 915-918.
- CORPET DE, PIERRE F (2003) Point: from animal models to prevention of colon cancer. systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prev.*, **12**, 391-400.

CORPET DE, STAMP D, MEDLINE A, MINKIN S, ARCHER MC, BRUCE WR (1990) Promotion of colonic microadenoma growth in mice and rats fed cooked sugar or cooked casein and fat. *Cancer Res.*, **50**, 6955-6958.

CORPET DE, TACHE S (2002) Most effective colon cancer chemopreventive agents in rats: a systematic review of aberrant crypt foci and tumor data, ranked by potency. *Nutr. Cancer*, **43**, 1-21.

DORVAL E, VIGUIER J, BERTRAND P, BARBIEUX JP, BRONDIN B, JANKOWSKI JM, CORPET DE (2003) Prevention of colorectal adenomas by polyethylene glycol (PEG): a population-based study of 1165 colonoscopies in France. *Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res.*, **44**, Abstr. ,879.

McNEIL P.L., ITO S (1989) Gastrointestinal cell plasma membrane wounding and resealing in vivo. *Gastroenterology*, **96**, 1238-1248.

NORAT T, LUKANOVA A, FERRARI P, RIBOLI E (2002) Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, **98**, 241-256.

PARNAUD G, CORPET DE (1997) Colorectal cancer: controversial role of meat consumption. *Bull. Cancer*, **84**, 899-911.

PARNAUD G, CORPET DE, GAMET-PAYRASTRE L (2001) Cytostatic effect of polyethylene glycol on human colonic adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer*, **92**, 63-69.

PARNAUD G, PEIFFER G, TACHE S, CORPET DE (1998) Effect of meat (beef, chicken, and bacon) on rat colon carcinogenesis. *Nutr. Cancer*, **32**, 165-173.

PARNAUD G, PIGNATELLI B, PEIFFER G, TACHE S, CORPET DE (2000) Endogenous N-nitroso compounds, and their precursors, present in bacon, do not initiate or promote aberrant crypt foci in the colon of rats. *Nutr. Cancer*, **38**, 74-80.

PARNAUD G, TACHE S, PEIFFER G, CORPET DE (1999) Polyethylene-glycol suppresses colon cancer and causes dose-dependent regression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Cancer Res.*, **59**, 5143-5147.

PARNAUD G, TACHE S, PEIFFER G, CORPET DE (2001 b) Pluronic F68 block polymer, a very potent suppressor of carcinogenesis in the colon of rats and mice. *Brit. J. Cancer*, **84**, 90-93.

PIERRE F, TACHE S, PETIT CR, VAN DER MEER R, CORPET DE (2003) Meat and cancer: haemoglobin and haemin in a low calcium diet promote colorectal carcinogenesis at the aberrant crypt stage in rats. *Carcinogenesis*, in press.

ROY HK, DIBASE JK, BLACK J, KAROLSKI WJ, RATASHAK A, ANSARI S (2001) Polyethylene glycol induces apoptosis in HT-29 cells: potential mechanism for chemoprevention of colon cancer. *Febs Lett.*, **496**, 143-146.

TOGO T, ALDERTON JM, BI GQ, STEINHARDT RA (1999) The mechanism of facilitated cell membrane resealing. *J. Cell Sci.*, **112**, 719-731.

VAN BEK E (2001) *Mécanisme de la suppression du cancer par le polyéthylène glycol : il élimine les cellules précancéreuses marquées au dextran fluorescent dans le colon du rat*. Thèse Méd. Vet., Toulouse ; n° 6608, 103 p.