

Effets biologiques des anti-oxydants : les données de l'étude SU.VI.MAX

Alain FAVIER¹
Serge HERCBERG²
Pilar GALAN²

¹ Département de biologie intégrée,
CHU de Grenoble, 38700 La Tronche,
SCIB-LAN, DRFMC,
Centre Atomique de Grenoble,
17 Avenue des martyrs
38054 Grenoble

Fax : 04 76 76 56 64

<Alain.Favier@ujf-grenoble.fr>

² U 557 Inserm (UMR Inserm/Inra/Cnam).

Centre de recherche en nutrition humaine
d'Ile-de-France, Paris 13/Bobigny

Le stress oxydant, c'est-à-dire l'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses anti-oxydantes, est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse, dépôts de protéines ou de lipofuschine dans les tissus. Par la création de molécules biologiques chimiquement et irréversiblement anormales et par la surexpression de certains gènes, le stress oxydant apparaît dans les études cellulaires et animales comme la cause initiale essentielle de maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse pulmonaire aigu, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré. Les relations entre stress oxydant et cancer s'avèrent particulièrement étroites ; les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant les anti-oncogènes [1]. Ce stress oxydant étant à l'origine de nombreuses maladies il semble logique de chercher à le supprimer pour prévenir ou guérir ces pathologies, mais le paradoxe des radicaux libres est qu'ils constituent certes des espèces extrêmement dangereuses susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, mais qu'ils sont aussi des espèces indispensables à la vie. Ils remplissent en effet de très nombreuses fonctions utiles de contrôles de gènes redox dépendant et de fonctions physiologiques qui pour la plupart ont été décou-

Abstract: The SU.VI.MAX study is a double blind, randomised, placebo-controlled trial testing, for 8 years, the effect of a combination of antioxidant vitamins and minerals, at doses considered to be nutritional (120 mg vitamin C, 30 mg vitamin E, 6 mg beta-carotene, 100 µg selenium and 20 mg zinc) in reducing cancer and ischaemic vascular disease incidence in a general population (12,741 middle-aged). After 7.5 years, low-dose antioxidant supplementation had no effect on vascular disease incidence. This dose lowered, however, total cancer incidence in men, but not in women. With regard to contradictory results of observational and interventional studies published for the last decades, we can consider that the effect of antioxidant on cancer may depend on the doses (nutritional versus pharmacological), baseline antioxidant status (different between gender and/or nutritional status) and health status of subjects (healthy versus cancer high-risk subjects). Antioxidant supplementation may have a beneficial effect on cancer incidence only in healthy subjects who are not exposed to cancer risk, and with a particularly low baseline status. Finally, antioxidants as well as free radicals appear to be ambiguous nutrients with a wide range of benefits and toxicity. High doses of antioxidant supplements may be deleterious in high-risk subjects without any clinical symptoms in whom the initial phase of cancer development has already started.

Key words: antioxidants, vitamins, minerals, free radical, cancer, supplementation

tes récemment. Les radicaux libres participent ainsi au fonctionnement de certains enzymes utiles, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose de cellules anormales, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones, et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes, phénomène appelé *contrôle redox des gènes* [2]. Ainsi, à un stade avancé d'évolution de la carcinogenèse, les radicaux libres sont utilisés par les NK lymphocytes pour tuer les cellules tumorales.

En dehors des études fondamentales, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont fourni, depuis une vingtaine d'années, des arguments de présomption forts en faveur de l'existence de liens entre les apports alimentaires en antioxydants et le risque de développement de certains cancers ou cardiopathies ischémiques, sans qu'une relation de causalité ait pu être établie. Les travaux étaient cependant suffisamment convergents pour que soit développé un grand essai d'intervention cherchant à valider cette hypothèse [3]. C'est pourquoi nous avons voulu évaluer ce lien par une étude en double aveugle de supplémentation en antioxydants à doses nutritionnelles : l'étude SU.VI.MAX dont l'objectif principal était d'établir la nature causale du lien entre un apport bas en nutriments antioxydants et le risque de cancer ou de cardiopathie ischémique et la mortalité consécutive.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique longitudinale avec un essai contrôlé (essai randomisé en double aveugle). Elle visait à tester, sur des sujets présumés sains, l'impact d'un apport quotidien d'antioxydants à des doses nutritionnelles (bêta-carotène : 6 mg/j, vitamine C : 120 mg/j, vitamine E : 30 mg/j, sélénium (levure sélénée) : 100 µg/j et zinc (gluconate) : 20 mg/j) sur l'incidence des cardiopathies ischémiques et des cancers ainsi que sur la mortalité [4].

La cohorte SU.VI.MAX était composée de 13 017 sujets : 7 886 femmes âgées de 35 à 60 ans et 5 141 hommes de 45 à 60 ans. Ces sujets ont été sélectionnés à partir d'un panel de 79 976 volontaires recrutés par une campagne médiatique nationale menée de mars à juillet 1994. Les personnes sélectionnées ont été randomisées en deux groupes égaux : l'un a reçu une association de vitamines et minéraux antioxydants à doses nutritionnelles (n = 6 481), l'autre recevant un placebo (n = 6 536). L'attribution du type de capsules (« vitamines et minéraux antioxydants » ou « placebo ») a été faite en double insu, par tirage au sort individuel, stratifié sur le sexe, la classe d'âge, le tabagisme et le lieu de résidence. L'inclusion des sujets de la cohorte a été réalisée entre octobre 1994 et juin 1995. Ces personnes ont été suivies pendant une durée moyenne de 7,5 ans.

L'analyse a porté sur tous les événements de santé, entrant dans la définition des critères de jugements, survenus depuis l'inclusion jusqu'au 1^{er} septembre 2002. Ces événements

ont été validés par des comités d'experts se fondant sur les documents recueillis auprès des hôpitaux ou des médecins traitants des sujets concernés.

Résultats

Les groupes de sujets ayant reçu les vitamines et minéraux antioxydants ou le placebo étaient à l'inclusion parfaitement comparables sur le plan de l'âge, des catégories socioprofessionnelles, du niveau d'étude, du statut matrimonial, du tabagisme, des pratiques contraceptives et du statut ménopausique (pour les femmes). Les marqueurs biologiques et anthropométriques du statut nutritionnel (notamment vitaminique et minéral) ne différaient pas entre les deux groupes d'intervention. À l'inclusion, les femmes ont toutefois un statut nettement meilleur en bêta-carotène et en vitamine C que les hommes, comme en attestent les taux sanguins.

Après une durée moyenne de participation de 2 ans, 739 sujets ont abandonné l'étude et après une durée moyenne de 5 ans, 736 ont été perdus de vue.

La participation et l'adhésion à l'intervention ont été bonnes : en moyenne 79 % de la quantité des apports supplémentaires en antioxydants ont été pris. Cette adhésion a été vérifiée par analyse des marqueurs biologiques du statut vitaminique et minéral réalisée sur un sous-échantillon de sujets prélevés lors des bilans de surveillance à 2 et 7 ans. Après 2 ans, les taux sanguins de vitamines C et E, de bêta-carotène, de zinc et de sélénium sont significativement plus élevés dans le groupe « antioxydants ». Cette différence est retrouvée à 7 ans, excepté pour la vitamine E.

Durant la période de suivi, 174 décès (103 hommes et 71 femmes) ont été enregistrés ; 271 sujets (221 hommes et 50 femmes) ont développé une cardiopathie ischémique et 562 (350 femmes et 212 hommes) un cancer.

Chez les hommes du groupe « placebo », les niveaux initiaux des taux sanguins de bêta-carotène et vitamine C sont inversement associés avec le risque de cancers et de maladies cardiovasculaires. Cette relation n'apparaît que chez les hommes ; un nombre important d'entre eux présentant des taux relativement bas. Elle n'est pas observée chez les femmes dont les taux sanguins sont plus élevés, du fait vraisemblablement de leurs apports en fruits et légumes plus importants. Les niveaux sanguins de bêta-carotène sont corrélés positivement avec la consommation de fruits et légumes ($r = 0,20$; $p < 0,001$), ce qui veut dire que les petits consommateurs de fruits et légumes ont les niveaux sanguins de bêta-carotène les plus faibles et réciproquement.

Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes en ce qui concerne les cardiopathies

ischémiques qui ont touché 134 sujets dans le groupe « antioxydants » et 137 sujets dans le groupe « placebo ».

Il a été observé significativement moins de cancers dans le groupe des hommes qui ont reçu les antioxydants que dans l'autre groupe : 124 hommes dans le groupe « placebo » ont développé un cancer contre 88 hommes dans le groupe « antioxydants » (figure 1) (figure 2). La différence entre les deux groupes est retrou-

vée pour la plupart des localisations de cancers, et principalement pour ceux des voies digestives, aérodigestives, respiratoires et de la peau. Le risque de développer un cancer (tous sites confondus) a donc été réduit de 31 % dans le groupe « antioxydants » (RR = 0,69 ; IC 95 % = 0,53-0,91 ; $p < 0,008$). Cet effet n'a pas été relevé chez les femmes : 171 femmes dans le groupe « placebo » ont développé un cancer et 179 femmes dans le groupe

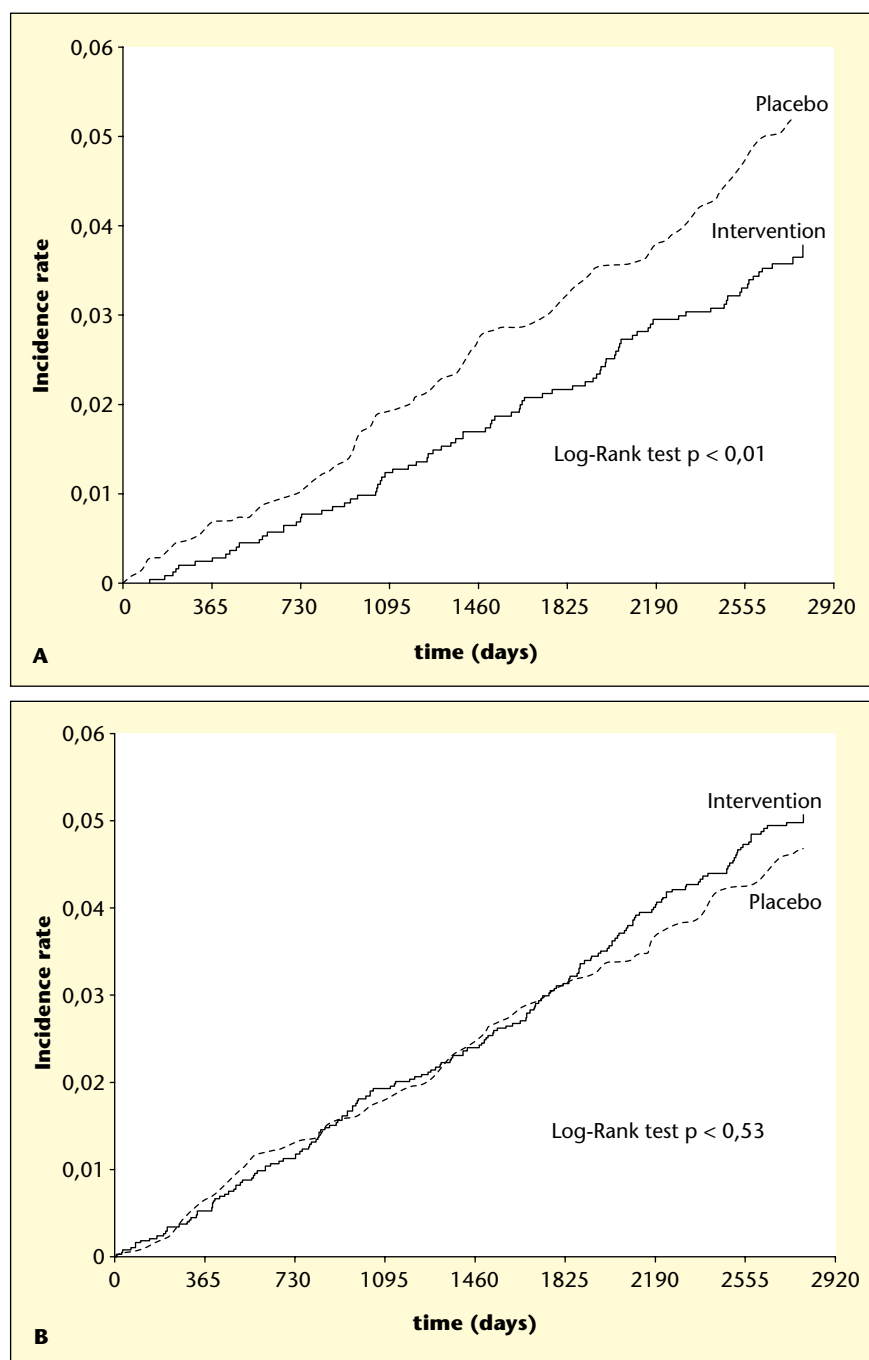


Figure 1. Effet de la supplémentation en antioxydant et du placebo dans la cohorte SU.VI.MAX : A) chez les hommes (diminution de 35 % de l'incidence des cancers) et B) chez les femmes (aucun effet global).

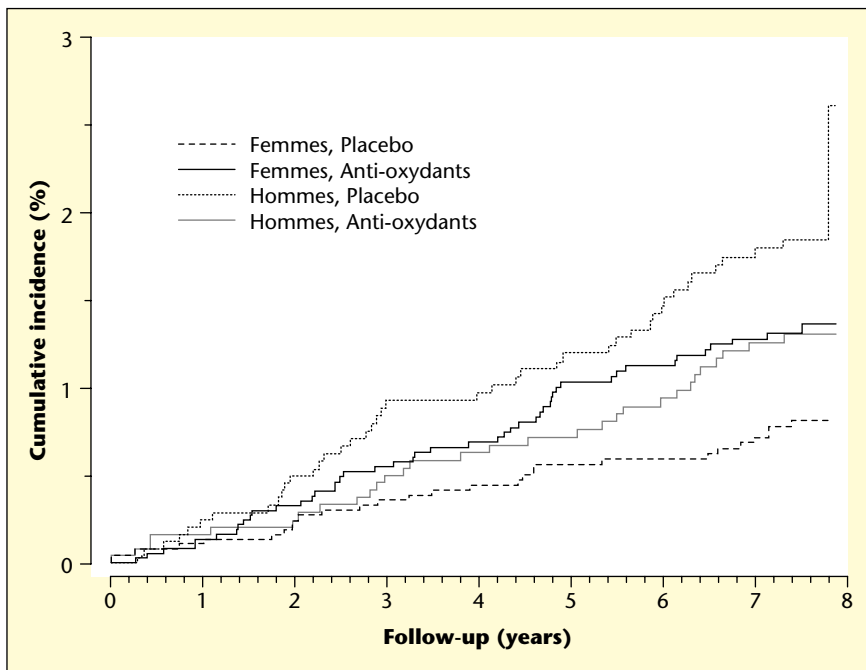


Figure 2. Effet de la supplémentation antioxydante et du placebo sur l'ensemble des cancers cutanés dans la cohorte SU.VI.MAX chez les hommes (diminution de 30 % non significative) et chez les femmes (augmentation de 68 % significative).

« antioxydants ». Il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Concernant les localisations spécifiques de cancer, il est retrouvé globalement une réduction modérée (non significative) de l'incidence du cancer de la prostate dans le groupe supplémenté : RR = 0,88 (95 % CI : 0,60-1,29). Cependant, l'effet est différent selon le niveau initial du taux de PSA (mesuré à l'inclusion). Chez les hommes dont le taux de PSA initial était normal (< 3 ng/mL), on retrouve une forte réduction significative du risque de cancer de la prostate dans le groupe ayant reçu la supplémentation : RR = 0,52 (95 % CI : 0,29-0,92). Par contre, chez les hommes dont le taux de PSA est \geq 3 ng/mL, le RR est plus élevé (mais non significatif). Les cancers cutanés, carcinomes comme mélanomes, sont diminués par la supplémentation chez les hommes de la cohorte mais significativement augmentés chez les femmes recevant le mélange contenant du bêta-carotène. Cet effet signifierait que l'apport de 6 mg ajouté à l'apport alimentaire de 3,4 mg atteint le seuil de sécurité au niveau cutané car le bêta-carotène s'accumule à ce niveau, ce qui entraîne d'ailleurs une coloration caractéristique en cas d'apports importants. Moins de décès ont été constatés dans le groupe des hommes qui ont reçu les antioxydants : 63 décès dans le groupe « placebo » contre 40 dans le groupe « antioxydants ». Le risque de décès a donc été réduit de 37 % dans le groupe « antioxydants » (RR = 0,63 ; IC 95 % = 0,42-0,93 ; $p < 0,02$). Cette réduction

ne concerne pas les femmes (35 décès dans le groupe « placebo » et 36 dans le groupe « antioxydants »).

Concernant les critères intermédiaires, la supplémentation n'améliore pas le profil lipidique et peut même avoir des effets délétères sur ce profil, avec un risque accru d'hypercholestérolémie chez les femmes et une augmentation globale des triglycérides [5]. Aucun effet de la supplémentation par les antioxydants n'a été retrouvé sur le risque d'hypertension artérielle [6], de diabète et de syndrome métabolique. Cependant il est retrouvé, de façon constante, une relation inverse entre les niveaux plasmatiques initiaux en bêta-carotène et le risque de ces pathologies.

Discussion

L'étude SU.VI.MAX est le premier essai randomisé à démontrer qu'un apport adéquat de vitamines et minéraux antioxydants peut réduire l'incidence des cancers et la mortalité dans une population occidentale. Toutefois, cette réduction ne concerne que les hommes, pour lesquels on constate également des apports nutritionnels moyens plus faibles en antioxydants. Chez les femmes, dont le statut initial en antioxydants est meilleur que celui des hommes, l'impact de l'intervention ne se traduit pas par un effet décelable. Aucune influence n'est retrouvée pour les maladies cardiovasculaires quel que soit le sexe.

Les doses de vitamines et minéraux antioxydants utilisées dans l'étude SU.VI.MAX sont de type nutritionnel et donc, accessibles par voie alimentaire. Les nutriments antioxydants ont été donnés en combinaison et ont de ce fait agi de façon synergique comme c'est le cas avec une alimentation équilibrée, notamment riche en fruits et légumes. Les apports supplémentaires utilisés correspondent à ceux absorbés par les grands consommateurs de fruits et légumes recensés dans les études épidémiologiques d'observation préalablement publiées dans la littérature scientifique. Ces études mettent en évidence que ces personnes ont un moindre risque de cancers. Il ne faut toutefois pas oublier que les études d'observation, prospectives ou cas témoins ne permettent pas d'établir de lien de cause à effet.

L'efficacité obtenue dans l'étude avec les nutriments utilisés est vraisemblablement en dessous de celle qui peut être attendue lorsqu'ils sont consommés dans leur environnement au sein des aliments, notamment des fruits et des légumes. On retrouve également dans ceux-ci beaucoup d'autres nutriments à vocation protectrice comme les fibres, les vitamines du groupe B ou d'autres substances antioxydantes, tels que les polyphénols.

La dose de vitamine E utilisée dans SU.VI.MAX (30 mg/jour) est difficile à atteindre par l'alimentation habituelle sans augmentation des apports en graisses. Cette dose relativement élevée avait été choisie en raison d'hypothèses sur un lien entre vitamine E et cardiopathies ischémiques qui prévalaient au moment de la conception de l'étude. Ces hypothèses ont depuis été réfutées par plusieurs essais randomisés qui n'ont pas mis en évidence d'effet de la supplémentation en vitamine E sur l'incidence des cardiopathies ischémiques. Ces conclusions sont confortées par nos résultats. Il semble donc plus raisonnable de s'en tenir à un apport de vitamine E plus modéré et davantage compatible avec l'alimentation, de l'ordre de 10 à 15 mg/jour.

Les femmes ont à l'inclusion un meilleur statut en bêta-carotène et en vitamine C que les hommes. Ce phénomène a été observé dans d'autres études nutritionnelles. En valeur absolue, les femmes mangent autant de fruits et légèrement plus de légumes que les hommes. Ce constat n'est pas fait avec la plupart des autres aliments. En valeur relative, la part des fruits et légumes dans le modèle alimentaire féminin est nettement plus importante. Elle l'est également ramenée à la masse corporelle des femmes qui est plus faible. Les fruits et les légumes sont un des déterminants majeurs du statut biologique en bêta-carotène et en vitamine C.

La différence de bilan en bêta-carotène entre les sexes pourrait expliquer la différence d'effet

obtenus par l'apport supplémentaire en vitamines et minéraux antioxydants. La supplémentation ne serait efficace chez les hommes que par le fait qu'ils n'ont pas un statut optimum et bénéficient donc pleinement de celle-ci. Il est intéressant de noter que les hommes, après plus de 7 ans de prise d'une dose supplémentaire de vitamines et minéraux antioxydants, ont des concentrations sanguines proches de celles des femmes à l'inclusion. Il est possible que chez les femmes, dont le bilan en bêta-carotène est meilleur, l'impact d'une consommation supplémentaire ne puisse être détecté au niveau de la population étudiée. D'autres études ont été réalisées aux États-Unis et en Finlande sur des hommes recevant une supplémentation de doses élevées de bêta-carotène dans un contexte où leur statut initial est correct [7-10]. Elles n'ont pas permis d'observer de rôle protecteur vis-à-vis des cancers. Un effet délétère pour le cancer du poumon chez le sujet à haut risque a même été mis en évidence par ces études [9, 10]. Ceci est à rapprocher de la constatation que nous observons d'une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les sujets ayant une PSA élevée (pouvant traduire l'existence d'un cancer de la prostate infraclinique et, donc, non connu), alors qu'un effet favorable est retrouvé chez les hommes n'ayant pas (*a priori*) de cancer de la prostate au moment où a débuté la supplémentation [11].

Conclusion

Les résultats de notre essai randomisé en double aveugle, décrits pour la première fois dans une population d'un pays industrialisé, devront être confirmés par d'autres études. Cependant, ils supportent dès à présent les recommandations pour la consommation à tous les âges de la vie, par les hommes comme par les femmes, d'une alimentation saine et surtout riche en fruits et légumes, sources alimentaires majeures de vitamines et minéraux antioxydants.

Compte tenu de la démonstration de l'efficacité d'un apport nutritionnel adéquat en antioxydants dans la prévention des cancers, il est essentiel de faire consommer fruits et légumes en quantités suffisantes par ceux qui en mangent peu. En France, il s'agit notamment des hommes qui, en raison de consommations trop faibles, risquent de ne pas présenter un bilan en antioxydant adéquat. Il est tout aussi important de maintenir un apport suffisant chez les femmes dont le statut en antioxydants, comme le bêta-carotène et la vitamine C, est généralement meilleur.

Les effets différents observés dans notre étude et les apparentes contradictions avec les résultats des autres essais d'intervention et des multiples études d'observation suggèrent que les effets réels des antioxydants peuvent être modulés par les doses utilisées (nutritionnelles *versus* pharmacologiques), le statut basique en antioxydants des sujets (différent selon le sexe ou le statut nutritionnel) et leur état de santé (sujets sains *versus* à risque). De fortes doses d'antioxydants peuvent être délétères chez les sujets à haut risque ou ayant un cancer infraclinique.

RÉFÉRENCES

1. PRYOR WA., The involvement of free radicals in chemical carcinogenesis. In : *Anti carcinogenesis and radiation protection*. Plenum Press New-York, 1987 : 71-80.
2. DROGE W., Free radicals in the physiological control of cell function. *Cellular Physiol Rev* 2002 ; 82 : 47-95.
3. HERCBERG S, PREZIOSI P, BRIANÇON S, *et al*. A primary prevention trial of nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals on cardiovascular diseases and cancers in general population: The SU.VI.MAX Study. Design, methods and participant characteristics. *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 336-51.
4. HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P, *et al*. The SU.VI.MAX study: a randomised, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2335-42.
5. HERCBERG S, BERTRAIS S, CZERNICHOW S, *et al*. Alterations of the lipid profile after 7.5 years of low-dose antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX stud. *Lipids* 2005 ; 40 : 335-42.
6. CZERNICHOW S, BERTRAIS S, BLACHER J, *et al*. Effect of supplementation with antioxidants upon long-term risk of hypertension in the SU.VI.MAX study. Association with plasma antioxidant levels. *J Hypertens* 2005 ; 11 : 2013-7.
7. HENNEKENS CH, BURING JE, MANSON JE, *et al*. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1145-9.
8. LEE IM, COOK NR, MANSON JE, BURING JE, HENNEKENS CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease : The Women's Health Study. *J Nat Cancer Inst* 1999 ; 24 : 2102-6.
9. OMENN GS, GOODMAN GE, THORQUIST MD, *et al*. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1150-5.
10. THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA-CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1029-35.
11. MEYER F, GALAN P, DOUVILLE P, *et al*. Antioxidant vitamins and minerals supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.-MAX trial. *Intern J Cancer* 2005 ; 116 : 182-6.