# LA CHIMIOPRéVENTION DU CANCER COLORECTAL

**Le cancer colorectal demeure une des causes les plus importantes de mortalité et de morbidité au Canada. En fait, seul le cancer du poumon est actuellement une cause plus importante de mortalité par cancer. Le dépistage précoce, la recherche de sang dans les selles et l'endoscopie demeurent les pierres angulaires du dépistage du cancer du côlon.**

**Par Marc Bradette, M.D., FRCPC, CSPQ**

Des études prospectives menées auprès de plus de 500 000 patients ont démontré que la recherche de sang dans les selles engendrait une diminution de la mortalité de 15 % à 30 %.[1] De plus, des études rétrospectives ont démontré que l'endoscopie entraînait une diminution de près de 70 % de l'incidence du cancer colorectal et de la mortalité par ce type de cancer.[1] La compliance pour ces examens de dépistage demeure cependant faible, variant de 50 % pour la recherche de sang dans les selles à moins de 30 % pour l'endoscopie.[1]

Le **Dr Bradette** est professeur adjoint de clinique et gastro-entérologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, Pavillon Hôtel-Dieu de Québec.

Une approche alternative visant à diminuer la mortalité par cancer colorectal consiste à prévenir la formation de lésions prénéoplasiques par l'utilisation de différents agents pharmacologiques. Le fait de reconnaître que le régime alimentaire et que

certains produits pharmacologiques peuvent influencer considérablement la pathogénèse de cette maladie favorise la prévention primaire. La chimioprévention consiste donc à utiliser des agents spécifiques pour tenter d'inhiber ou de supprimer la carcinogenèse ou du moins de l'empêcher de progresser en cancer invalidant (tableau 1).

La chimioprévention du cancer colorectal fait appel à plusieurs modes d'action potentiels :

1. La prévention des lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire au niveau de la cellule intestinale.
2. La réduction de la captation des agents carcinogènes.

## En bref :

## La chimioprévention du cancer colorectal

### Les fibres alimentaires

Deux études aléatoires avec groupe cas/témoins ont été récemment publiées. La première évaluait les bienfaits d'une diète riche en fibres et faible en gras, tandis que l'autre évaluait les bienfaits des suppléments de fibres alimentaires dans la diète. Ni l'une ni l'autre de ces études n'a démontré un effet bénéfique des fibres sur la récurrence des polypes après un suivi de quatre ans. Il existe actuellement peu de preuves scientifiques probantes pour recommander l'utilisation de fibres alimentaires dans la chimioprévention primaire ou secondaire du cancer colorectal.

### Les vitamines et les antioxydants

Des études épidémiologiques préliminaires suggèrent que le contenu riche en acide folique, en vitamines et en antioxydants des fruits et des légumes aurait un effet protecteur contre le cancer du côlon. Il n'existe cependant que très peu de preuves pour recommander l'utilisation de ces agents, étant donné que les études de cohorte effectuées (la *Nurse Health Study,* la *Physician Health Study* et le *Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Preventive Study*) n'ont pu démontrer les effets bénéfiques de suppléments de bêtacarotène ou de vitamines A, C, D et E. Il n'existe aucune preuve scientifique probante pour recommander l'ajout de vitamines et l'utilisation d'antioxydants dans la chimioprévention du cancer colorectal.

### L'acide folique et le calcium

Il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques pour recommander l'utilisation d'acide folique dans la chimioprévention du cancer du côlon. Les suppléments de calcium pourraient être bénéfiques et prometteurs dans la chimioprévention, mais leur efficacité devra être confirmée dans d'autres études prospectives ultérieures et le dosage optimal devra être déterminé.

**Tableau 1**

**Comparaison de la chimioprévention et de la chimiothérapie**

| | Chimioprévention | Chimiothérapie |
|---|---|---|
| **Buts** | Prévenir, inhiber ou inverser la carcinogenèse | Arrêter la croissance<br>Éliminer les tumeurs invasives |
| **Population cible** | Population générale<br>Groupes à risque élevé | Population atteinte d'un cancer |
| **Résultats** | Réduction de l'incidence du cancer | Réduction de la mortalité par le cancer |
| **Toxicité** | Faible | Élevée |
| **Traitement** | À long terme | À court terme ou cyclique |

3. L'amélioration de la réparation des lésions structurelles ou génétiques.
4. L'élimination des cellules endommagées par un agent carcinogène.
5. La suppression de la croissance des cellules tumorales.
6. La réduction de l'absorption d'agents carcinogènes.
7. La modification du métabolisme des agents carcinogènes.

En général, les agents chimiopréventifs se classent dans une des deux catégories suivantes :

1. Les agents qui préviennent l'initiation de la carcinogenèse (aussi appelés « agents bloquants »).
2. Les agents qui préviennent la progression des lésions néoplasiques précoces déjà établies (aussi appelés « agents suppresseurs »).

Le processus néoplasique a lieu après la survenue d'une série d'évènements successifs, commençant par une prolifération de la muqueuse du côlon, la formation d'un adénome, une dysplasie progressive et se terminant par la transformation maligne. Des études épidémiologiques suggèrent que certains facteurs environnementaux pourraient être reliés au processus de la carcinogenèse.[2] Le tabagisme et la consommation d'alcool ont aussi été associés à un risque accru de cancer du côlon.[2] Les données les plus concluantes jusqu'à présent démontrent une relation directe entre la consommation de graisses alimentaires et l'incidence du cancer colorectal, tandis que la consommation de fibres alimentaires, de fruits, et de légumes semble avoir un effet protecteur.[2]

En se basant sur ces études épidémiologiques, des chercheurs ont évalué le rôle de plusieurs agents diététiques et pharmacologiques dans la chimioprévention du cancer colorectal (tableaux 2 et 3).

## Les fibres alimentaires

Des études épidémiologiques rétrospectives ont démontré que la consommation de fibres

**Tableau 2**

**Les mécanismes d'action présumés des agents chimiopréventifs**

| Agents | Mécanismes présumés |
|---|---|
| **AAS/AINS** | Inhibition de la COX-2<br>Mécanismes indépendants de la COX-2 |
| **Acide folique** | Augmentation du pool intracellulaire de l'acide folique |
| **Calcium** | Liaison avec les sels biliaires et les acides gras<br>Inhibition directe de la prolifération des cellules épithéliales |
| **Œstrogènes** | Inhibition de la synthèse de sels biliaires secondaires<br>Inhibition de la production de facteurs de croissance<br>Inhibition directe de la prolifération des cellules épithéliales |

AAS : acide acétylsalicylique; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

alimentaires protégeait contre le cancer colorectal.[3,4] Cependant, les études prospectives récentes ont démontré que les fibres alimentaires avaient peu d'effet bénéfique sur ce type de cancer.[5,6]

Deux études aléatoires avec groupe cas/témoins ont été récemment publiées. La première évaluait les bienfaits d'une diète riche en fibres et faible en gras, tandis que l'autre évaluait les bienfaits des suppléments de fibres alimentaires dans la diète. Ni l'une ni l'autre de ces études n'a démontré un effet bénéfique des fibres sur la récurrence des polypes après un suivi de quatre ans.[5,6]

Dans la première étude, le *Polyp Preventive Trial*, 2079 patients avec un antécédent de polypes du côlon ont été répartis de façon aléatoire en 2 groupes. Les patients du premier groupe recevait les conseils d'un diététiste relativement à l'augmentation de la consommation de fibres dans leur diète et à la diminution de la consommation d'aliments gras, tandis que ceux du deuxième groupe n'ont reçu aucun conseil particulier. Des coloscopies longues effectuées un et quatre ans après le début de l'étude n'ont démontré aucune différence en ce qui concerne la récurrence de polypes.[5]

Dans la deuxième étude prospective, le *Phoenix Colon Cancer Preventive Physician Network*, 1429 patients présentant des antécédents de polypes colorectaux ont été répartis en 2 groupes de façon aléatoire. Les patients du premier groupe recevaient 2 g de fibres sous forme d'un supplément et ceux du deuxième, 13,5 g de fibres sous forme d'un supplément.[6] Une coloscopie était effectuée quatre ans plus tard chez tous les sujets à l'étude. Aucune différence n'a été notée en ce qui

**Tableau 3**

**Les données disponibles sur les agents chimiopréventifs et la néoplasie colique**

| Agents | Études menées chez l'animal | Études cas/témoins | Études de cohorte | Polypose | Adénome sporadique |
|---|---|---|---|---|---|
| **AAS/AINS** | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| **Vitamines A, C et E** | ↑ | ↑ | ↑ | – | – |
| **Calcium** | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ? |
| **Fibres alimentaires** | ↑ | ↑ | – | – | – |

↑ Les études démontrent un effet positif.
– Les études sont équivoques.
? Des études sont en cours.

AAS : acide acétylsalicylique; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

concerne la récidive de polypes chez les patients des deux groupes.[6] On peut donc conclure qu'il existe actuellement peu de preuves scientifiques probantes pour recommander l'utilisation de fibres alimentaires dans la chimioprévention primaire ou secondaire du cancer colorectal.

## Les vitamines et les antioxydants

Des études épidémiologiques préliminaires suggèrent que le contenu riche en acide folique, en vitamines et en antioxydants des fruits et des légumes aurait un effet protecteur contre le cancer du côlon.[2]

Il n'existe cependant que très peu de preuves pour recommander l'utilisation de ces agents, étant donné que les études de cohorte effectuées (la *Nurse Health Study*, la *Physician Health Study* et le *Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Preventive Study*) n'ont pu démontrer les effets bénéfiques de suppléments de bêtacarotène ou de vitamines A, C, D et E.[7,8,9] Dans la seule étude prospective effectuée à cet effet, 846 patients présentant des antécédents de polypes du côlon ont reçu soit un placebo, soit de la bêtacarotène, soit des vitamines C et E, soit une combinaison de bêtacarotène et de vitamines C et E.[10] Cette étude n'a démontré aucune différence significative en ce qui concerne la récidive de polypes un et quatre ans plus tard. En résumé, il n'existe aucune preuve scientifique probante pour recommander l'ajout de vitamines et l'utilisation d'antioxydants dans la chimioprévention du cancer colorectal.

## L'acide folique

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que les consommateurs d'aliments riches en acide folique sont moins exposés au cancer colorectal.[2] Il

semble cependant que l'effet bénéfique de ces aliments apparaisse surtout avec l'utilisation de suppléments d'acide folique en grande quantité.[7] Dans la *Nurses Health Study*, l'effet bénéfique maximal était visible dans les groupes utilisant une quantité importante d'acide folique (plus de 400 ug par jour) et ces bénéfices sont devenus significatifs seulement après l'utilisation continue de suppléments pendant 15 ans.[7] Le mécanisme d'action par lequel ces suppléments agissent n'est pas élucidé, mais il est possible que l'acide folique et ses métabolites jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN. L'acide folique pourrait ainsi avoir un rôle bénéfique au sein d'une population à risque élevé, soit chez les patients génétiquement prédisposés à souffrir d'un cancer colorectal. D'autres études devront être réalisées pour confirmer ces résultats préliminaires, mais pour le moment, il n'existe pas suffisament de preuves scientifiques pour recommander l'utilisation d'acide folique dans la chimioprévention du cancer du côlon.

## Le calcium

Une diète riche en viande rouge et en graisses animales pourrait être responsable d'une production accrue de sels biliaires secondaires. Ces derniers entraîneraient une hyperprolifération de l'épithélium colique et ainsi, promouvraient une transformation néoplasique dans le côlon. Le calcium pourrait avoir un rôle bénéfique en se liant aux sels biliaires et aux acides gras dans la lumière intestinale ou en inhibant directement la prolifération anormale de la muqueuse du côlon.[11] Plusieurs études rétrospectives menées chez l'homme ont démontré qu'une diète riche en calcium pouvait diminuer la prolifération de cellules épithéliales ou changer la composante des sels biliaires.[11] L'efficacité précise du calcium demeure difficile à évaluer à l'aide de ces études, étant donné que le dosage du calcium n'a pas toujours été bien reporté. Une étude prospective récente menée auprès de patients présentant des antécédent de polypes coliques comparait l'effet de l'administration d'un supplément de 1,2 g de calcium élémentaire par jour (3 g de carbonate de calcium) à celui de l'administration d'un placebo.[11] Une coloscopie effectuée 4 ans plus tard démontrait une diminution significative (15 %) de nouveaux polypes chez les patients prenant du calcium. En résumé, les suppléments de calcium pourraient être bénéfiques et prometteurs dans la chimioprévention, mais leur efficacité devra être confirmée dans d'autres études prospectives ultérieures et le dosage optimal devra être déterminé.

## L'hormonothérapie

Des études épidémiologiques récentes ont démontré une diminution du taux de mortalité par cancer colorectal plus importante chez les femmes que chez les hommes.[1] Une explication possible pourrait résider dans l'utilisation d'œstrogénothérapie substitutive chez la femme. L'effet bénéfique de l'hormonothérapie pourrait s'expliquer de la façon suivante :

- par une diminution de la synthèse des sels biliaires secondaires;
- par une diminution de la production de certains facteurs de croissance tels l'*Insuline-Like Growth Factor*;
- par un effet direct sur la muqueuse colorectale (le mécanisme exact demeure encore inconnu).

Une étude prospective menée auprès de plus de 420 000 femmes démontrait une diminution de plus de 45 % du taux d'apparition de polypes du côlon chez les femmes recevant une œstrogénothérapie, l'effet maximal étant retrouvé chez les

femmes qui l'utilisaient pendant plus de 11 ans.[12] Une étude prospective similaire menée auprès de plus de 59 000 patientes démontrait une diminution de 35 % des polypes du côlon, mais cet effet disparaissait moins de 5 ans après la fin de la prise de l'œstrogénothérapie substitutive.[13]

Deux méta-analyses récentes ont confirmé que l'utilisation d'œstrogénothérapie diminuait les risques de souffrir d'un cancer colorectal de près de 20 % durant l'utilisation de celle-ci.[14,15] En résumé, l'œstrogénothérapie substitutive pourrait être bénéfique dans la prévention du cancer colorectal, mais son efficacité devra être confirmée par d'autres études prospectives et les effets secondaires engendrés par ce traitement devront être pris en considération.[14]

## L'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

C'est en 1980 que Waddell et Gerner ont reconnu pour la première fois l'effet antinéoplasique potentiel des anti-inflammatoires chez l'humain. Ils ont observé la régression de tumeurs desmoïdes chez 3 patients qui avaient reçu de l'indométhacine comme analgésique.[16] Récemment, 12 études épidémiologiques sur 14 ont démontré une relation inverse entre la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) et la mortalité par cancer du côlon.[17] Une étude de cohorte effectuée par la Sociéte américaine du cancer auprès de plus de 650 000 patients suivis entre 1982 et 1988 démontrait une relation inverse entre la prise d'AAS et le risque de cancer du côlon.[18] Chez les patients prenant de 1 à 15 comprimés d'AAS 325 mg par mois, le risque était diminué de 30 %, tandis que chez les patients prenant plus de 15 comprimés par mois, le risque diminuait de 40 %. Dans cette étude, aucune différence n'a été faite entre les hommes et les femmes. Une deuxième étude de cohorte menée auprès de 47 900 hommes suivis entre 1986 et 1990 démontrait que la prise régulière d'AAS à raison de 2 comprimés par semaine diminuait le risque de cancer du côlon de 35 %.[19] Finalement, une étude de cohorte effectuée entre 1984 et 1992 démontrait que la diminution du risque de cancer colorectal était d'autant plus importante que la durée de la prise d'AAS augmentait.[20] En effet, le risque diminuait de 15 % lorsque

Les données les plus concluantes jusqu'à présent démontrent une relation directe entre la consommation de graisses alimentaires et l'incidence du cancer colorectal, tandis que la consommation de fibres alimentaires, de fruits et de légumes semble avoir un effet protecteur.

**Tableau 4**

**Les études aléatoires avec groupe cas/témoins sur l'utilisation d'anti-inflammatoires dans le traitement de la polypose familiale**

| Étude | Nombre de patients | Agent | Dose | Durée du traitement (mois) | Effet |
|---|---|---|---|---|---|
| Labayle | 9 | Sulindac | 100 mg tid | 4 | ↓ du nombre de polypes |
| Nugent | 14 | Sulindac | 200 mg bid | 6 | ↓ du nombre de polypes |
| Giardiello | 22 | Sulindac | 150 mg bid | 9 | ↓ 56 % du nombre de polypes |
| Steinbach | 77 | Célécoxib | 100 mg bid | 6 | ↓ 12 % du nombre de polypes |
| | | Célécoxib | 400 mg bid | 6 | ↓ 28 % du nombre de polypes |

Tid : 3 fois par jour; bid : 2 fois par jour.

Adapté des références 7, 8, 10 et 11.

la durée de la prise d'AAS (2 comprimés de 325 mg ou plus par semaine) était de 5 à 9 ans et diminuait de 30 % si la durée était de 10 ans ou plus.

Une seule étude prospective aléatoire menée auprès de plus de 22 000 médecins, évaluant l'effet de l'AAS sur le développement du cancer du côlon a été publiée.[21] Le but premier de cette étude était d'évaluer l'effet de l'AAS sur le risque coronarien. Dans une analyse secondaire, les auteurs n'ont constaté aucune différence quant au taux de mortalité par cancer du côlon entre les sujets qui avaient reçu de l'AAS (325 mg) tous les 2 jours pour la prévention d'évènements cardiaques et ceux qui avaient reçu un placebo.[21] La période de traitement avec l'AAS était cependant relativement courte (cinq ans) et probablement insuffisante pour démontrer un effet bénéfique.

Les effets bénéfiques de l'AAS et des anti-inflammatoires pourraient s'expliquer par différents mécanismes. Les anti-inflammatoires peuvent notamment être responsables d'une apoptose (la mort programmée des cellules néoplasiques), un mécanisme indépendant de l'effet antiprostaglandine. Cependant, l'inhibition de la prostaglandine demeure probablement le mécanisme d'action le plus important des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La majorité des études effectuées jusqu'à maintenant ont été réalisées avec l'AAS, mais des essais menés sur de plus longues périodes avec d'autres anti-inflammatoires, en particulier les Coxib, principalement le célécoxib, devraient confirmer l'effet bénéfique de ce médicament qui permettrait de diminuer de façon significative les effets secondaires digestifs (dyspepsie et ses complications) associés à l'AAS ou aux AINS classiques.[22] Des études ont démontré que la COX-2 est exprimée dans plus de 90 % des cancers colorectaux sporadiques, et dans 40 % des polypes coliques, tandis qu'elle n'est pas retrouvée au niveau de la muqueuse saine.[23] Des études menées chez l'animal ont aussi suggéré que l'expression de la COX-2 jouait un rôle important non seulement dans la formation des polypes, mais également dans la transformation de ces polypes en tumeurs malignes.[23] D'autres études ont ainsi démontré que les adénocarcinomes coliques qui

expriment des taux élevés de COX-2 étaient associés à de plus grosses tumeurs, à un stade plus avancé et à une survie moindre.[23] L'utilisation des Coxib semble une solution plus prometteuse que celle des anti-inflammatoires non sélectifs (tel que l'AAS et le sulindac), car elle est associée à moins d'effets secondaires gastriques et plaquettaires.[24]

En ce qui concerne la polypose familiale, une maladie autosomale dominante dans laquelle on retrouve plus de 100 polypes adénomateux et un risque de près de 100 % de souffrir d'un cancer du côlon avant l'âge de 40 ans, des études prospectives ont démontré que le sulindac, un anti-inflammatoire non sélectif, entraînait la régression d'adénomes rectaux chez les patients ayant subi une colectomie subtotale avec anastomose iléorectale (tableau 4).[25]

Une étude comparant le célécoxib à un placebo chez 77 patients atteints d'une polypose familiale a aussi démontré que le célécoxib entraînait une diminution significative du nombre de polypes.[22] Le traitement de la polypose familiale demeure encore la colectomie prophylactique, mais des anti-inflammatoires (surtout les Coxib) pourraient avoir un effet bénéfique au niveau des polypes résiduels du rectum chez les patients ayant subi une anastomose iléorectale.

En raison de résultats cliniques probants, la *Food and Drug Administration* a approuvé l'utilisation du célécoxib aux États-Unis pour la réduction du nombre de polypes chez les patients souffrant de polypose familiale, en traitement par voie orale, adjuvant à la thérapie usuelle. Cependant, cette indication n'est pas encore reconnue au Canada.

L'œstrogénothérapie substitutive pourrait être bénéfique dans la prévention du cancer colorectal, mais son efficacité devra être confirmée par d'autres études prospectives et les effets secondaires engendrés par ce traitement devront être pris en considération.

## Conclusion

En résumé, on peut dire que l'AAS et les autres anti-inflammatoires semblent pouvoir :

- inhiber l'apparition de tumeurs du côlon chez les animaux;
- entraîner une régression des lésions néoplasiques établies chez les patients atteints d'un adénome du côlon;
- prévenir la formation d'adénomes colorectaux et de cancers colorectaux chez les sujets présentant un risque moyen sur la base de données rétrospectives;
- inhiber l'expression de la COX-2 ainsi que l'apparition de polypes et de tumeurs coliques par l'entremise des Coxib.

On peut donc conclure qu'il existe actuellement peu de données probantes pour recommander

l'utilisation de produits alimentaires (fibres alimentaires, vitamines, antioxidants, acide folique ou calcium) dans la chimioprévention primaire du cancer du côlon. Cependant, l'approche pharmacologique avec l'AAS et, plus récemment, avec les Coxib semble plus prometteuse. Il est encore trop tôt pour recommander ces agents pharmacologiques; des renseignements additionnels obtenus à l'aide d'études prospectives aléatoires à double insu seront bientôt disponibles et nous aideront à mieux évaluer le rôle d'une telle médication dans la chimioprévention du cancer du côlon. *Clin*

Références

1. Winawer, SJ, et coll. : Colorectal Cancer Screening: Clinical Guidelines and Rationale. Gastroenterology 112:594, 1997.
2. Sheehan, KN, et coll. : The relationship between cyclo-oxygenase-2 expression and colorectal cancer. JAMA 282:1254, 1999.
3. McKeawn, Eyssen, GE, et coll. : A randomized trial of a low fat, high fiber diet on the recurrence of colorectal polyps. J Clin Epidemiol 48:525, 1994.
4. Fuchs, CS, et coll. : Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 340:169, 1999.
5. Schatzkin, A, et coll. : Lack of effect of a low-fat, high fiber diet on the recurrence of colorectal adenoma. N Engl J Med 342:1149, 2000.
6. Alberts, DS, et coll. : Lack of effect of a high-fiber diet cereal supplement on the recurrence of colorectal adenoma. N Engl J Med 342:1156, 2000.
7. Giovannucci, E, et coll. : Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses Health study. Ann Intern Med 129:517, 1998.
8. Malila, N, et coll. : The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on colorectal adenomas in middle-aged male smokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8:489, 1999.
9. Hennekens, CH : Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasma and cardiovascular disease. N Engl J Med 334:1145, 1996.
10. Greenberg, ER, et coll. : A clinical trial of anti-oxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 331:141, 1994.
11. Baron, JA, et coll. : Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas: Calcium Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med 340:101, 1999.
12. Callee, EE, et coll. : Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 87:517, 1995.
13. Grodstein, F, et coll. : Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. Ann Intern Med 128:705, 1998.
14. Grodstein, F, et coll. : Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. Am J Med 106:574, 1999.
15. Croteau, N, et coll. : A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7:653, 1998.
16. Waddell, WR, et coll. : Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumoss. J Surg Oncol 15:85, 1980.
17. Shiff, SJ, et coll. : Non steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer: Evolving concepts of their chemopreventive actions. Gastroenterology 113:1992, 1997.
18. Thun, MJ, et coll. : Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 325:1593, 1991.
19. Giovannucci, E, et coll. : Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionnals. Ann Int Med 121:241, 1994.
20. Giovannucci, E, et coll. : Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 333:609, 1995.
21. Collet, JP, et coll. : Colorectal cancer prevention by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Effects of dosage and timing. Br J Cancer 81:62, 1999.
22. Steinbach, G, et coll. : The effect of celecoxib, a cyclo-oxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 342:1946, 2000.
23. Koki, AT, Leahy, KM, Masferrer, JL : Potential utility of COX-2 inhibitors in chemoprevention and chemotherapy. Exp Opin Invest Drugs 8(10):1623, 1999.
24. Jänne, PA, et coll. : Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med 342:1960, 2001.
25. Nugent, KP, et coll. : Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. Br J Surg 80:1618, 1993.

**Formation médicale continue...**
Vous trouverez à la page 191
le Médi-test, un test de formation médicale continue fait en collaboration avec l'Université Laval. En remplissant correctement ce test, vous pouvez obtenir une heure de crédit de catégorie 2.