

PRÉVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE DU CANCER COLORECTAL

M. POLUS (1), P. PIRONT (2), G. JERUSALEM (1), B. SAUTOIS (1), E. LOUIS (3), B. DETROZ (4), S. LAURENT (4), J. BELAICHE (5), G. FILLET (6)

RÉSUMÉ : Le cancer colorectal représente un véritable problème de santé publique. Les auteurs passent en revue les différents facteurs étiologiques environnementaux impliqués dans le cancer colorectal, à la lumière des études publiées dans la littérature. La chimio-prévention du cancer colorectal est également discutée avec l'intérêt tout particulier de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le développement d'inhibiteurs spécifiques des cyclo-oxygénases-2 ouvre une voie de recherche intéressante. Enfin, en termes de prévention secondaire, il est souligné l'intérêt de la coloscopie dans une politique d'éradication des adénomes colorectaux chez les sujets à risques. L'ensemble de cette politique de prévention doit permettre une diminution de l'incidence du cancer colorectal et de sa mortalité.

PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF COLORECTAL CANCER SUMMARY : Colorectal cancer is really a public health problem. The authors review the literature about the environmental factors leading to colorectal cancer. Chemoprevention of colorectal cancer is also discussed, particularly by aspirin and non steroidal anti-inflammatory drugs. Development of specific cyclooxygenase-2 inhibitors constitutes a promising research's field. Secondary prevention by colonoscopy and polypectomy must lead to a lower rate of colorectal cancer disease and improvement of mortality.

KEYWORDS : *Colorectal cancer - Prevention - Aspirin - NSA - Cox-2 inhibitors - Colorectal adenoma*

INTRODUCTION

Le cancer colorectal représente en Belgique plus de 4.000 nouveaux cas par an. Il s'agit d'une maladie sévère car la mortalité représente 45 à 50 % des cas à 5 ans tous stades confondus (1). Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique. Il intervient au troisième rang chez l'homme après le cancer du poumon et de la prostate, au deuxième rang chez la femme après le cancer du sein avec une incidence de 40 cas pour 100.000 habitants (2).

Son incidence dans le monde est très variable, mais nos pays industrialisés présentent un taux élevé. L'étude Eurocare documente en Europe un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 41 à 43 % pour le cancer du côlon et de 36 à 40 % pour le cancer du rectum (3).

L'incidence semble faible avant l'âge de 50-60 ans, puis, elle augmente de façon importante avec chaque décennie. Il existe une prédominance chez l'homme par rapport à la femme. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme.

La plupart des cancers colorectaux se développent à partir d'une lésion pré-cancéreuse, l'adénome. Le risque de transformation est étroitement dépendant de la taille de l'adénome, de son contingent villositaire et du degré de dysplasie. Ainsi, on estime que pour 1.000 adénomes, 100 atteindront une taille de plus de 1 cm et 25

se transformeront en cancer. En moyenne, cette évolution intervient en une dizaine d'années. La séquence adénome-cancer est donc bien définie. Au niveau moléculaire, Fearon et Vogelstein ont bien décrit la cascade d'événements menant la cellule normale à la cancérisation (4).

GROUPES À RISQUES

Des facteurs génétiques et environnementaux interviennent dans la genèse du cancer colorectal.

La grande majorité des cas (> 90 %) sont dits sporadiques, touchant un individu sans qu'une histoire familiale flagrante de cancer soit nécessairement documentée.

Les formes familiales vraies ne représentent que plus ou moins 6 % des cas, respectivement moins de 1 % pour la polyposse familiale et 5 % pour le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer). Dans ces formes, les gènes mutés sont connus et le risque de transmission bien documenté. Il s'agit d'un groupe de sujets à risque très élevé de développer un cancer colorectal.

En dehors des formes purement génétiques, les antécédents personnels d'adénome ou de cancer ou les antécédents familiaux de cancers sporadiques augmentent le risque par rapport à celui de la population générale. Il en est de même pour les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), surtout en cas de pancolite, d'autant plus si la MICI évolue depuis plus de 10 ans. En cas d'antécédent personnel d'adénome ou de cancer, le risque relatif est de 2 à 4 fois plus élevé avec un taux cumulé de 18 %. Ce taux cumulé peut monter à 20-30 % en cas de pancolite sur MICI (5). Ces groupes de sujets présentent donc un risque élevé de cancer colorectal.

(1) Chef de Clinique Adjoint, (2) Assistante, (6) Professeur Ordinaire, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège.

(3) Chercheur qualifié FNRS et Chef de Clinique adjoint, (5) Professeur Ordinaire, Service de Gastroentérologie, CHU Liège.

(4) Chef de Clinique adjoint, Service de Chirurgie, CHU de Liège.

Dans la population générale pour laquelle le risque est décrit comme moyen, le taux cumulé 0-74, c'est-à-dire le risque de développer un cancer colorectal avant l'âge de 74 ans, est de 3,5 %. Ce taux cumulé est augmenté nettement chez les apparentés au premier degré de sujets ayant présenté un cancer colorectal. Il peut atteindre 21 % si chacun des 2 parents a été atteint. L'âge du cas index est également important dans l'estimation du risque, particulièrement en cas de cancer survenant avant l'âge de 45 ans où le taux cumulé 0-74 atteint alors 13 % chez l'apparenté du premier degré contre 5 % si le parent atteint avait plus de 60 ans au diagnostic (6, 7).

PRÉVENTION PRIMAIRE DU CANCER COLORECTAL

La part des facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer colorectal a été initialement évoquée pour expliquer le changement de risque des populations migrantes de régions à faible incidence vers des régions à incidence élevée. Ainsi, l'exemple le plus démonstratif était celui des populations japonaises ayant migré vers Hawaii et qui, après une ou deux générations, atteignaient le même niveau de risque élevé des populations autochtones (8).

Il est important en termes de prévention primaire de cerner les principaux facteurs modulant le risque de cancer colorectal, facteurs protecteurs et facteurs délétères. Leur connaissance permet ensuite une politique de prévention du risque par des conseils appropriés, voire même des politiques actives d'intervention.

De nombreux facteurs, en particulier alimentaires, ont été étudiés : les fibres, les graisses animales, le calcium, les folates, les vitamines et les anti-oxydants, les calories, les oestrogènes. La plupart des études restent pourtant d'interprétation difficile quand elles ne sont pas tout simplement discordantes. Toutefois, des lignes directrices peuvent se dégager. Nous proposons de revoir les données actuelles concernant ces différents facteurs.

Nous parlerons également de la chimioprévention possible du cancer colorectal, en particuliers par les dérivés de l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

1. Les fibres

De nombreuses études cas-témoins, de cohorte ou d'intervention ont été réalisées pour tenter de confirmer le rôle protecteur présumé des fibres dans la prévention du cancer colorectal.

Plus d'une vingtaine d'études cas-témoins sont parues avec des résultats parfois contradic-

toires. Une méta-analyse regroupant 16 de ces études cas-témoins trouve toutefois un odds ratio favorable de 0.57 pour les fibres et de 0.48 pour les légumes (9).

Parmi les études de cohortes également parues, certaines montrent un effet protecteur. La "Nurse's Health Study" est une étude portant sur plus de 80.000 infirmières américaines suivies prospectivement pour la prévention des maladies cardio-vasculaires et cancéreuses. Dans cette étude, une faible consommation de légumes et de fruits était associée à un risque plus élevé de cancer colorectal (10). Toutefois, cette recherche a été réactualisée en 1999 et les résultats obtenus, cette fois, ne permettent pas clairement de montrer une relation entre la consommation de fibres et la réduction du risque de cancer colorectal ou d'adénome (11).

De plus, trois études prospectives randomisées n'ont pas démontré le bénéfice des fibres dans la prévention de la récurrence des adénomes dans la population de malades étudiées : Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians Network (12), Polyp Prevention Trial Study Group (13), European Cancer Prevention Organisation Study group (14).

Dans l'étude coordonnée par J. Faivre, le supplément de fibre de type Ispaghule paraît même avoir un effet délétère sur la récurrence des adénomes tout particulièrement dans le groupe de sujets prenant d'importants suppléments de calcium (Bonithon-Kopp et coll, 14).

Le rôle protecteur des fibres apparaît donc incertain au vu des résultats de l'ensemble des études menées. Il ne peut toutefois être totalement exclu. En effet, de nombreuses questions restent ouvertes. Le type de fibres, leur quantité pourraient avoir un impact différent sur la prévention du risque. La négativité des études d'intervention pour la prévention des adénomes ne veut pas dire que les fibres n'auraient aucun rôle préventif à une phase plus précoce de la carcinogenèse colique. Les études doivent donc se poursuivre.

2. Les graisses animales

La majorité des études épidémiologiques suggèrent une corrélation positive entre la consommation de graisse animale et de viande et le risque de cancer colorectal.

La Nurse's Health Study va dans le même sens avec un odds-ratio de 1.89 entre le groupe consommateur d'importante ou de faible quantité de viande (10). Le risque relatif de développer un cancer colorectal chez les femmes consommant quotidiennement de la viande est de 2.5 (1.24-5.03) par comparaison à celles qui

rapportent une consommation moindre, inférieure ou égale à une fois par mois.

L'augmentation du risque semble essentiellement liée à la consommation des graisses saturées. La situation n'est toutefois pas aussi simple et il semble que la consommation de graisse à haute teneur en acides oméga-3 ou en acides oméga-6 polyinsaturés aurait plutôt un effet potentiellement protecteur comme le suggère l'observation des populations à faible incidence de cancer colorectal, en particulier les pays méditerranéens. Dans ces régions, la consommation de graisse est surtout à base de poissons, ou d'huile d'olive à haute teneur en ces acides gras particuliers.

3. *Le calcium*

Des études cas-témoins et de cohortes ont mis en exergue une relation inverse entre la consommation de calcium et le risque de cancer colorectal (15).

Toutefois le résultat de ces études est inconstant.

La consommation de supplément de calcium en quantité relativement importante est associée à une réduction de risque de cancer du côlon terminal selon les données revues récemment des deux études américaines de cohorte, la "Nurse's Health Study" et la "Physician's Health Study" (16).

Nous disposons de deux études randomisées *versus* placebo suggérant qu'un supplément de calcium pourrait permettre une relative réduction de risque de récurrence des adénomes et, donc, un impact potentiel favorable sur la prévention du cancer colorectal.

Dans l'étude européenne coordonnée par Faivre, le bénéfice n'est que marginal en faveur du traitement par calcium avec un odds-ratio de 0.66 (14). Il existe, dans cette étude, une tendance, quoique non statistiquement significative, à la diminution du risque de récurrence des adénomes. Dans l'étude de Baron et coll., une réduction de 15 % est démontrée sur le risque de récurrence d'adénome par rapport au groupe témoin, toutefois le *p* est également à la limite de la signification (*p*=0.04) (17).

Actuellement, il est donc prématuré de tirer des conclusions définitives, même s'il apparaît que le calcium pourrait avoir un rôle protecteur, en particulier sur la prévention des adénomes coliques. L'impact du calcium sur un stade plus tardif de la carcinogenèse doit encore être étudié. Il faut donc attendre avant de proposer des recommandations générales de chimioprévention à l'échelle de la population générale.

4. *Les folates*

La Nurse's Health study suggère un rôle également protecteur des folates vis-à-vis du cancer colorectal ainsi que des adénomes (18). La consommation doit toutefois être prolongée (plus de 15 ans) et à une dose élevée > à 400 µg/j. Son rôle est vraisemblablement lié à une hypométhylation du DNA, donc à un stade précoce de la carcinogenèse colique. Cet effet est dépendant d'un polymorphisme d'une des enzymes du métabolisme des folates : la méthyl-tétrahydrofolate réductase. Il faut noter que les légumes frais et les fruits, considérés comme potentiellement protecteurs, sont une source importante en folates. Fuchs et coll. suggèrent que des suppléments importants en folate, en méthionine ou en complexes multivitaminés contenant des folates puissent diminuer le risque de cancer colorectal dans un groupe de femmes à haut risque familial de cancer (19). Le rôle des folates est actuellement évalué dans une étude de phase III nord-américaine.

5. *Vitamines à propriétés anti-oxydantes*

Les vitamines E, C et bêta-carotène et le sélénium ont fait l'objet d'études d'intervention. On sait que ces vitamines et minéraux sont présents en quantité relativement importante dans les fruits et les légumes. Ces études n'ont pas montré de bénéfice (20-23).

6. *Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)*

Les données de la plupart des études épidémiologiques suggèrent une réduction du risque de plus ou moins 30 % des adénomes et du cancer colorectal chez les femmes ménopausées ayant bénéficié d'un THS à base d'œstrogènes (24). L'importance relative des événements de la vie reproductive de la femme tel que l'âge des premières règles, la parité, l'utilisation de contraceptifs oraux est moins bien appréhendée (25, 26). Selon Martinez et coll., l'âge tardif des premières règles et l'utilisation de contraceptifs oraux pendant une période prolongée pourrait réduire l'incidence du cancer colorectal tandis qu'une première grossesse tardive serait un facteur délétère (27). La même équipe ne retrouve toutefois pas d'association entre le risque d'adénome du côlon distal, l'âge des premières règles ou de la première grossesse, la prise de contraceptifs oraux (28).

Une étude prospective publiée récemment a évalué sur 16.000 femmes ménopausées le risque-bénéfice d'un THS associant œstrogènes et progestatifs. L'incidence du cancer colorectal dans le groupe traité était 6 fois moindre par rap-

port au groupe non traité (Odds ratio de 0.63). Par contre un excès d'événements indésirables en termes d'accidents cardio-vasculaires, emboliques et de cancer du sein était observé (29).

Les résultats du "Polyp Prevention Trial" confirment la diminution du risque de récurrence des adénomes de l'ordre de 40 % dans le groupe des femmes de plus de 62 ans bénéficiant d'un THS. Aucun bénéfice n'apparaît pour les femmes plus jeunes (30). Dans l'étude de Grodstein et coll, le bénéfice des oestrogènes semble limité aux volumineux adénomes de plus de 1 cm, ce qui suggérerait un impact uniquement sur un stade assez tardif de la carcinogenèse (31).

Trois des quatre méta-analyses sur les données publiées de la littérature avant 1999 montrent que les oestrogènes diminuent le risque d'adénome et de cancer colorectal de 20 à 30 % (32-35).

Une amélioration de la survie est observée chez les patientes suivies après avoir présenté un cancer colorectal et traitées par hormonothérapie substitutive. Dans cette étude cas-témoin, la probabilité de décès par cancer est diminuée de 40 % par rapport aux patientes non traitées. Aucun effet délétère n'est observé sur la survie des patientes traitées (36).

Cette diminution du risque d'adénome et de cancer colorectal chez les utilisatrices d'un THS ainsi que l'absence de contre-indication d'une prescription de ce traitement chez les patientes survivant après un cancer colorectal, ont été soulignées lors d'une réunion d'experts de la société internationale sur la ménopause à Pise en 2001. Les experts encourageaient la poursuite des essais cliniques, considérant que les données actuelles ne permettaient toutefois pas de faire des recommandations définitives sur le type d'hormonothérapie à encourager (37).

7. *L'exercice physique, la balance des calories et les autres facteurs de vie*

Une activité physique régulière est un facteur de réduction de risque du cancer colorectal documenté dans diverses études cas-témoins. Toutefois ce modulateur du risque semble difficile à isoler des autres facteurs. En effet, dans nos pays industrialisés, le manque d'exercice est souvent associé à une alimentation riche en graisse et en viande avec une balance calorique nettement positive. L'obésité est fréquemment observée. La consommation d'alcool et de tabac est également difficile à dissocier des autres facteurs.

Ces différents éléments suggèrent que ce soit plutôt la balance énergétique dans sa globalité

qui doit certainement être prise en compte comme facteur modulateur du risque de cancer colorectal (38), d'où l'importance de maintenir un poids idéal.

8. *L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de cyclo-oxygénase-2*

Parmi les voies de signalisation cellulaire possibles impliquées dans la carcinogenèse colique, il a été souligné l'importance de la voie de la cyclo-oxygénase (COX) et l'intérêt potentiel de son inhibition par l'aspirine et les AINS.

On connaît les 2 isoformes de cette enzyme. COX-1 est une enzyme constitutive qui est exprimée dans de nombreux tissus et impliquée dans l'homéostasie. COX-2 est une enzyme induite par différentes cytokines et facteurs de croissance et est surexprimée dans les adénomes et les cancers coliques (39).

L'inhibition non sélective des COX-1-2 permet une diminution de la synthèse des prostaglandines, en particulier de PGE-2, entraînant une diminution de la carcinogenèse colique par augmentation de l'apoptose (mort programmée), diminution de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse, modulation des phénomènes immunitaires.

A côté des inhibiteurs non spécifiques des COX, comme l'aspirine et la plupart des AINS, nous disposons maintenant d'inhibiteurs spécifiques des COX-2 comme le Rofecoxib (Vioxx®) et le Celecoxib (Celebrex®).

Plus d'une quinzaine d'études épidémiologiques cas-témoins ou de cohortes ont mis en lumière le rôle protecteur d'un traitement au long cours par l'aspirine sur le risque de cancer colorectal. Le risque relatif est de 0.71 dans les études cas-témoins et de 0.84 dans les études de cohortes, avec une réduction de risque de l'ordre de 40 % pour les premières, à 14 à 48 % pour les secondes (40).

Trois de ces études suggèrent même une diminution de la mortalité spécifique par cancer colorectal chez les sujets traités par aspirine (41-43).

La "Nurse's Health Study" sur plus de 80.000 infirmières américaines démontre l'intérêt de l'aspirine dans la prévention primaire des adénomes et du cancer colorectal, mais il s'agit d'une étude de cohorte non randomisée (44). Les résultats d'une étude randomisée avec 100 mg d'aspirine *versus* placebo, et portant sur 44.000 femmes américaines, sont attendus prochainement.

La "Physician's Health Study", une étude contrôlée de phase III randomisée *versus* pla-

cebo, portant sur 22.071 médecins masculins américains participant à un essai de prévention des maladies cardio-vasculaires, n'a toutefois pas démontré de réduction significative du risque d'adénomes ou de cancer avec une dose d'aspirine de 325 mg un jour sur deux (45).

Trois autres études randomisées contrôlées de phase III ont testé différentes doses d'aspirine *versus* placebo dans la prévention secondaire de la récurrence des adénomes et du cancer colorectal sporadique dans une population à risques ayant déjà présenté soit un adénome, soit un cancer colorectal (46-48). Ces études montrent une réduction de risque de récurrence des adénomes de l'ordre de 20 à 40 % chez les patients traités.

La majorité des études publiées rétrospectives ou prospectives concernant l'aspirine suggèrent donc une réduction de l'incidence des adénomes, du cancer colorectal et de la mortalité associée au cancer. Toutefois, il est actuellement prématuré d'énoncer des recommandations générales de prévention à l'échelle d'une population en raison de la morbidité potentielle gastro-intestinale d'un traitement chronique par aspirine. De plus, il n'y a pas de consensus sur la dose et la durée de cette chimioprévention. En termes de prévention secondaire, le maître choix reste la surveillance par coloscopie avec l'exérèse endoscopique des adénomes récidivants.

L'observation de la diminution du nombre et de la taille des adénomes par le sulindac dans la polyposé adénomateuse familiale lors de 3 études contrôlées *versus* placebo (49-51) a motivé des essais de prévention de l'adénome et du cancer colorectal sporadique par les AINS. Les résultats des études avec les AINS non sélectifs sont comparables à ceux de l'aspirine avec une réduction de risque de cancer colorectal de 40 à 50 % (52).

Toutefois, il est indéniable que les AINS comportent une toxicité gastro-intestinale significative avec une morbidité non négligeable. Tout comme l'aspirine, les résultats publiés ne permettent donc pas de dégager des recommandations définitives sur la prise des AINS à titre préventif en raison des effets potentiellement morbide de ces agents.

La toxicité gastro-intestinale des anti-COX-2, par rapport aux inhibiteurs non sélectifs, est nettement moindre (53, 54). Ils ouvrent donc une voie de recherche intéressante pour la prévention primaire et secondaire du cancer colorectal.

Dans une étude randomisée *versus* placebo, le Celecoxib a montré lui aussi une nette réduction du nombre et de la taille des adénomes des patients atteints de polyposé familiale (55).

D'ores et déjà, des essais cliniques multicentriques *versus* placebo sont en cours, menés chez des sujets ayant eu des adénomes coliques sporadiques réséqués ou après chirurgie à visée curative d'un cancer colorectal. Le résultat de ces études prospectives est attendu avec beaucoup d'intérêt.

PRÉVENTION SECONDAIRE DU CANCER COLORECTAL

Elle concerne les patients aux antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal. La surveillance de ces patients par coloscopie permet l'éradication des nouveaux adénomes qui apparaissent dans le côlon (56). Le rythme de la surveillance endoscopique et sa durée ont fait l'objet de nombreuses études et de réunions de consensus.

Cette politique de surveillance repose sur la fréquence de la récurrence des adénomes chiffrée dans plusieurs études de cohortes. Il ne faut pas oublier que la coloscopie peut parfois se compliquer d'accidents graves et que le bénéfice d'une surveillance "trop intensive" pourrait, en effet, être diminué par ces complications. Par ailleurs, d'autres données indiquent que la séquence adénome-cancer est généralement un long processus, suggérant que la survenue d'un cancer plus de 10 ans après une polypectomie est rarissime (57).

Une coloscopie totale est généralement recommandée dans l'année qui suit l'exérèse d'un cancer colorectal. Si cette coloscopie ne retrouve pas d'adénome sur un côlon bien préparé, l'intervalle entre les examens peut ensuite certainement être espacé à tous les 3 à 5 ans.

Après polypectomie, les groupes d'experts américains recommandent une coloscopie de contrôle à 3 ans chez les sujets ayant un adénome de plus de 1 cm de diamètre ou au moins 2 adénomes. Si elle est normale, une deuxième endoscopie est proposée 5 ans plus tard (58).

En France, le jury de la conférence de consensus sur le cancer du côlon a fait des recommandations proches des recommandations américaines : coloscopie de contrôle chez les sujets qui avaient un adénome de plus de 1 cm de diamètre ou un adénome avec contingent vilieux, effectuée à 3 ans et, si elle est normale, 5 ans après. En cas de découverte de 3 adénomes ou plus dont l'un mesure plus de 1 cm ou présente un contingent vilieux, une coloscopie de contrôle à 1 an est recommandée (59).

Cette surveillance pourrait être suspendue à partir de 75 ans, excepté à la demande contraire du patient, la probabilité de survenue d'un can-

cer colorectal chez un sujet exempt d'adénome à cet âge étant extrêmement faible.

Cette politique de surveillance et de prévention secondaire chez les patients opérés ou polypectomisés permet une réduction de la mortalité et de l'incidence du cancer colorectal.

CONCLUSION

En termes de prévention primaire, il peut se dégager quelques recommandations générales. La plupart des auteurs s'accordent pour privilégier une alimentation pauvre en graisse animale et riche en fibres, légumes et fruits. Il ne semble pas y avoir un intérêt pour les suppléments de calcium ou de vitamines. Le rôle des folates est encore incertain mais, dès à présent, une supplémentation systématique des céréales, de la farine, des pâtes et du riz est réalisée aux Etats-Unis.

Les données actuelles concernant la chimioprévention (aspirine, AINS, hormonothérapie postménopause) sont encore trop préliminaires pour conseiller une attitude arrêtée, notamment en raison des effets secondaires de ces traitements et de l'absence de consensus concernant les doses et la durée d'exposition. Toutefois, les résultats concernant les AINS anti-COX-2 sélectifs semblent prometteurs. D'autres cibles potentielles pour une chimioprévention du cancer colorectal sont activement étudiées.

La prévention secondaire du cancer colorectal par coloscopie est efficace et doit être proposée systématiquement aux patients avec antécédents personnels d'adénomes ou d'adénocarcinome colorectal.

BIBLIOGRAPHIE

- Oeuvre Belge du Cancer.— *Registre national du cancer*. Rapport 1995.
- Jensen OM, Esteve J, Moller H, et al.— Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*, 1990, **26**, 1167-1256.
- Berrino F, Gatta G, Chessa E, et al.— The Eurocare II study. *Eur J Cancer*, 1998, **34**, 2139-2153.
- Fearon ER, Vogelstein B.— A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990, **61**, 759-767.
- Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, et al.— Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. *Gut*, 1995, **37**, 830-834.
- Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, et al.— Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. *J Med Screen*, 2000, **7**, 136-140.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al.— Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 1228-1233.
- Haenszel W, et al.— Large bowel cancer in Hawaiian Japanese. *J Natl Cancer Inst*, 1973, **51**, 1765-1779.
- Trock B, Lanza E, Greenwald P.— Dietary fiber, vegetables and colon cancer: critical review and meta-analysis of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1990, **82**, 650-661.
- Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.— Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 1664-1772.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al.— Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 169-176.
- Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al.— Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix colon cancer prevention physicians' network. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1156-1162.
- Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al.— Lack of effect of a low-fat, high fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1149-1155.
- Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al.— Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *Lancet*, 2000, **356**, 1300-1306.
- Sorenson AW, Slattery ML, Ford MH, et al.— Calcium and colon cancer: a review. *Nutr cancer*, 1988, **11**, 135-145.
- Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al.— Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst*, 2002, **94**, 437-446.
- Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al.— Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 101-107.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.— Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*, 1998, **129**, 517-524.
- Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, et al.— The influence of folate and multivitamin use on the familial risk colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, **11**, 227-234.
- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al.— A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 141-147.
- Wu K, Willett WC, Chan JM, et al.— A prospective study on supplemental vitamin E intake and risk of colon cancer in women and men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, **11**, 1298-1304.
- Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, et al.— The relationship between faecal bil acid profile with or without supplementation with calcium and antioxidants on recurrence and growth of colorectal polyps. *Eur J Cancer Prev*, 1998, **7**, 287-294.
- Albanes D, Malila N, Taylor PR, et al.— Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial. *Cancer causes control*, 2000, **11**, 197-205.
- Al-Azzawi F, Wahab M.— Estrogen and colon cancer: current issues. *Climacteric*, 2002, **51**, 3-14.
- Burkman RT.— Reproductive hormones and cancer: Ovarian and colon cancer. *Obst Gynecol clin North Am*, 2002, **29**, 527-540.
- Chute CG, Willett WC, Colditz GA, et al.— A prospective study of reproductive history and exogenous estrogens on the risk of colon cancer in women. *Epidemiology*, 1991, **2**, 201-207.
- Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, et al.— A prospective study of reproductive factors, oral contra-

- ceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, **6**, 1-5.
28. Platz EA, Martinez ME, Grodstein F, et al.— Parity and other reproductive factors and risk of adenomatous polyps of the distal colorectum. *Cancer Causes Control*, 1997, **8**, 894-903.
 29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.— Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomised controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 321-333.
 30. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, et al.— Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the polyp prevention trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001, **93**, 1764-1765.
 31. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al.— Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Int Med*, 1998, **128**, 771-772.
 32. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, et al.— Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1999, **93**, 880-888.
 33. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ.— Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*, 1999, **106**, 574-582.
 34. Hebert-Croteau N.— A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, **7**, 653-659.
 35. MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P.— Colorectal cancer and estrogen replacement therapy. A meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust*, 1995, **162**, 491-493.
 36. Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, et al.— Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer. *Cancer Causes Control*, 1999, **10**, 467-473.
 37. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M.— Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International menopause society expert workshop. 9-12 June 2001. Pisa, Italy. *Climacteric*, 2001, **4**, 181-193.
 38. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al.— Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res*, 1997, **57**, 75-80.
 39. Eberhart CE, Coffrey RJ, Radhika A, et al.— Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 1994, **107**, 1183-1188.
 40. Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C.— Aspirin and cancer risk: an update to 2001. *Eur J Cancer Prev*, 2002, **11**, 535-542.
 41. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW.— Aspirin use and reduced risk of fatal cancer. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 1593-1596.
 42. Bansal P, Sonnenberg A.— Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1996, **91**, 44-48.
 43. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al.— Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*, 1994, **15**, 241-246.
 44. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al.— Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 609-614.
 45. Gann Ph, Manson JE, Glynn RJ, et al.— Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 1993, **85**, 1220-1224.
 46. Benamouzig R, Yoon H, Little J, et al.— APACC, a French prospective study on aspirin efficacy in reducing colorectal adenoma recurrence: design and baseline findings. *Eur J Cancer Prev*, 2001, **10**, 327-335.
 47. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al.— A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 891-899.
 48. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al.— A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 883-890.
 49. Labayle D, Fisher D, Vielh HP.— Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 1991, **101**, 635-639.
 50. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, et al.— 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*, 1993, **80**, 1618-1619.
 51. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al.— Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1313-1316.
 52. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, et al.— Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Arch Intern Med*, 1999, **159**, 161-166.
 53. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al.— Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 2000, **284**, 1247-1255.
 54. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, et al.— Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 1019-1027.
 55. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al.— The effect of Celecoxib, a cyclo-oxygenase-2-inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1946-1952.
 56. Peterson KA, Disario JA.— Secondary prevention: screening and surveillance of persons at average and high risk for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2002, **16**, 841-865.
 57. Bond JH.— Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. *Semin Gastrointest Dis*, 2000, **11**, 176-184.
 58. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al.— Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2003, **124**, 544-560.
 59. Consensus Conference.— Prevention Screening and Management of the colonic cancers. Paris, France, January 29-30, 1998. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, **22**, S1-S295.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Polus, Service d'Oncologie Médicale, CHU, B35, 4000 Liège. E-mail: m.polus@chu.ulg.ac.be