Chimioprévention du cancer colorectal

De l'aspirine pour exemple

Robert Benamouzig
Service de Gastroentérologie
Hôpital Avicenne
Bobigny, France

FMC HGE 18/03/2012

Comment éviter de développer un cancer colo-rectal ?

- Prévention primaire
  - Exercice physique
  - Facteurs nutritionnels
- Dépistage
- Prévention secondaire
  - Risque augmenté
  - Surveillance endoscopique
- Chimioprévention

Concept de chimioprévention

- Utilisation d'une substance chimique
- Lutter contre le processus de carcinogenèse
  - Prévenir son apparition
  - Imposer une marche arrière
  - Inhiber sa progression : stade « pré-invasif »

- Manipulations nutritionnelles

Développement

- Etudes précliniques
  - Toxicologie aigüe et chronique (rongeur, mammifère)

- Développement clinique
  - Phase I (volontaire sains, sécurité, pharmacologie)
  - Phase II (patients, biomarqueurs intermédiaires)
  - Phase III
    - Standards de cancérologie non adaptés
    - Absence de référentiel réglementaire
    - Exigence de sécurité accrue

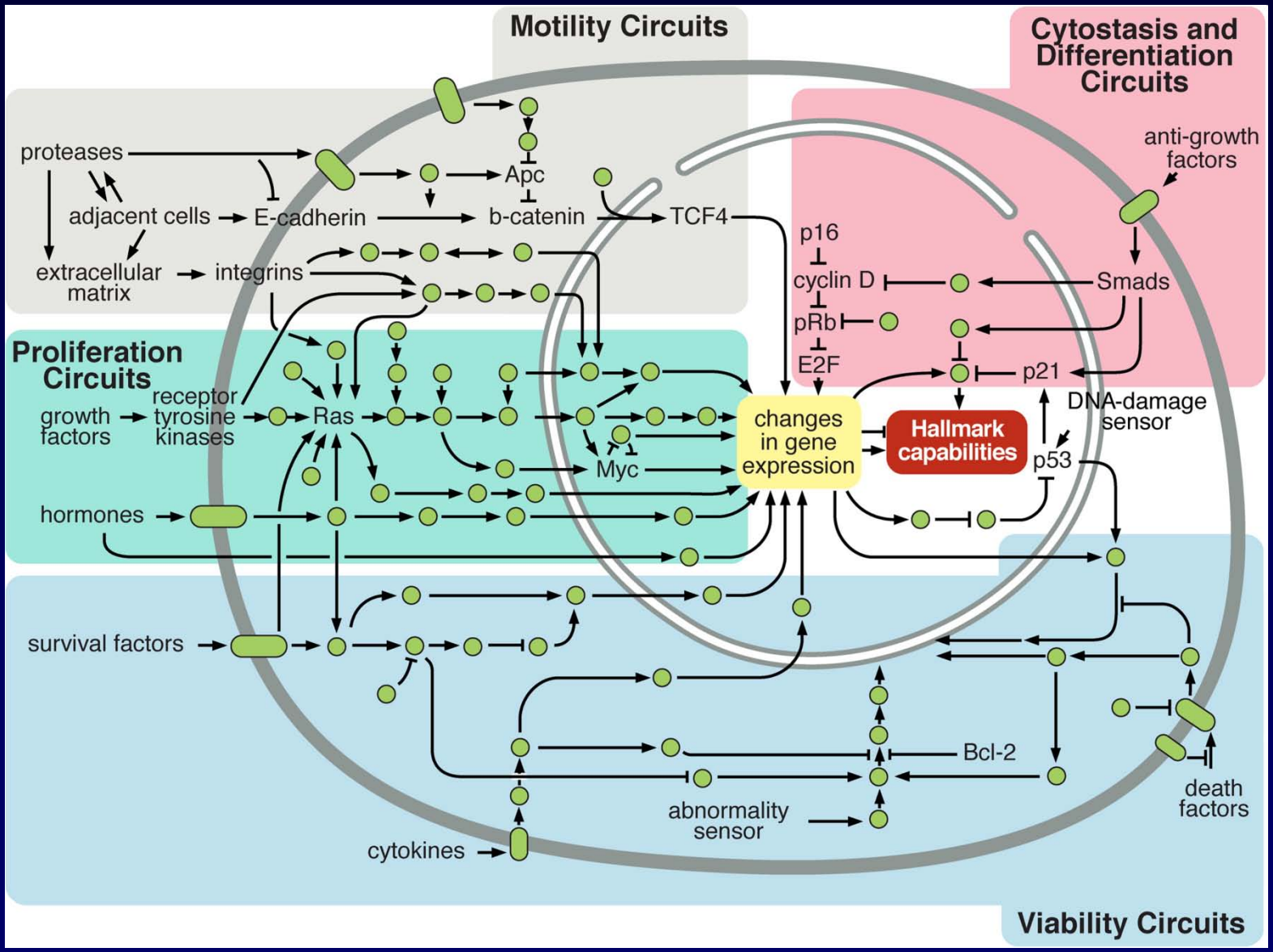
Critères d'efficacité

- Biomarqueurs « mécanistiques »
  - Prolifération/apoptose
  - Foyers de cryptes aberrantes
- Biomarqueurs intermédiaires : adénomes
  - croissance / récurrence
  - effet vrai vs effet cosmétique ?
- Mortalité spécifique / Incidence
- Survie / Amélioration symptomatique

Principaux produits potentiellement actifs

- Aspirine, AINS et inhibiteurs de la cox-2
- Calcium
- Vitamine D
- β-carotène, Vitamine C et E
- Acide folique
- Curcumine
- Statines
- THS

Aspirine et carcinogenèse



- Inhibition COX
  - Prolifération (G1)
  - Apoptose

  - COX-2/COX-1
  - PGE2
  - Switch LXA4
  - Ceramide
  - NFKB

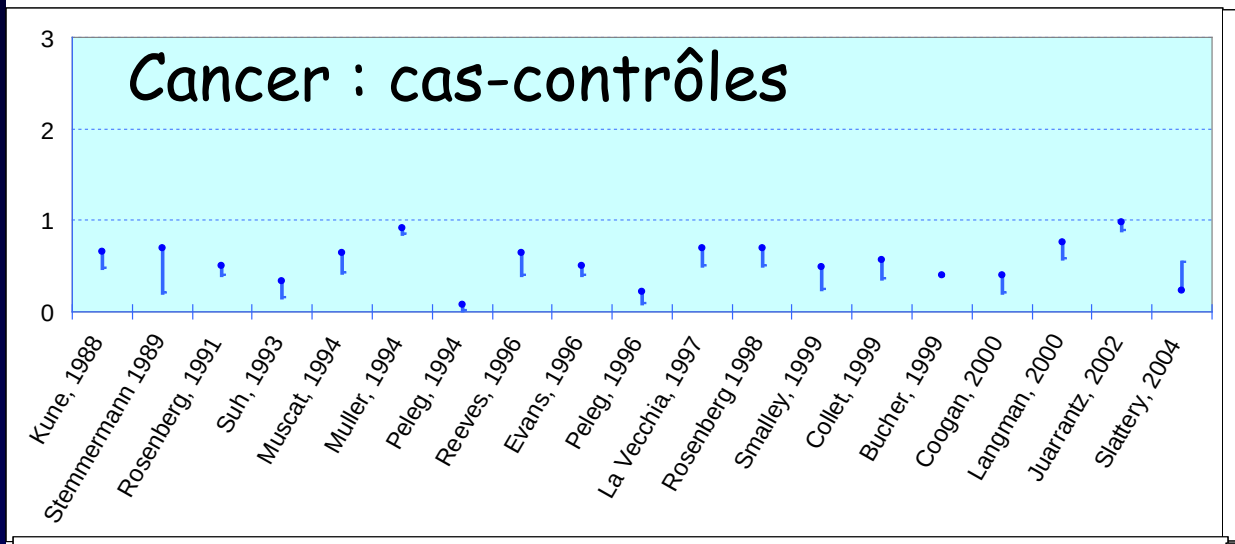
- Non COX
  - Prolifération
  - Apoptose

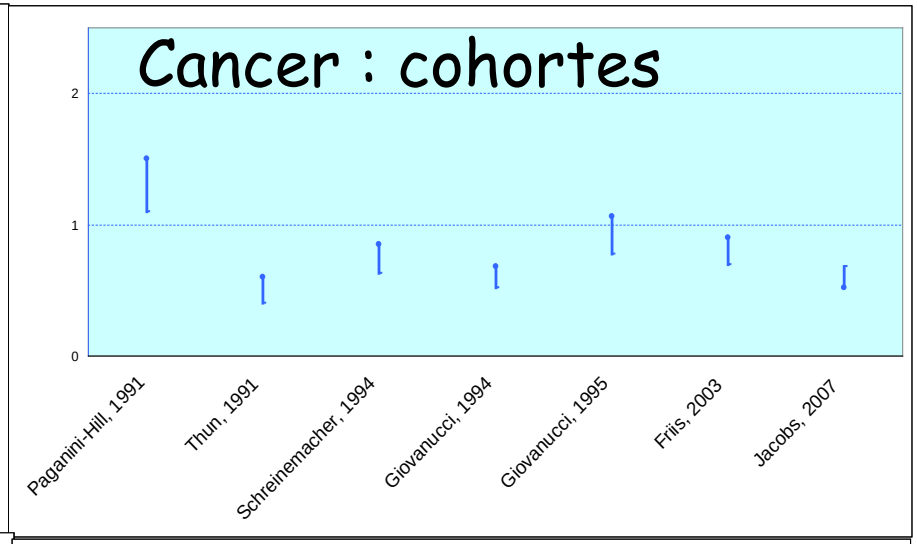
  - Polyamines
  - Stabilité ADN

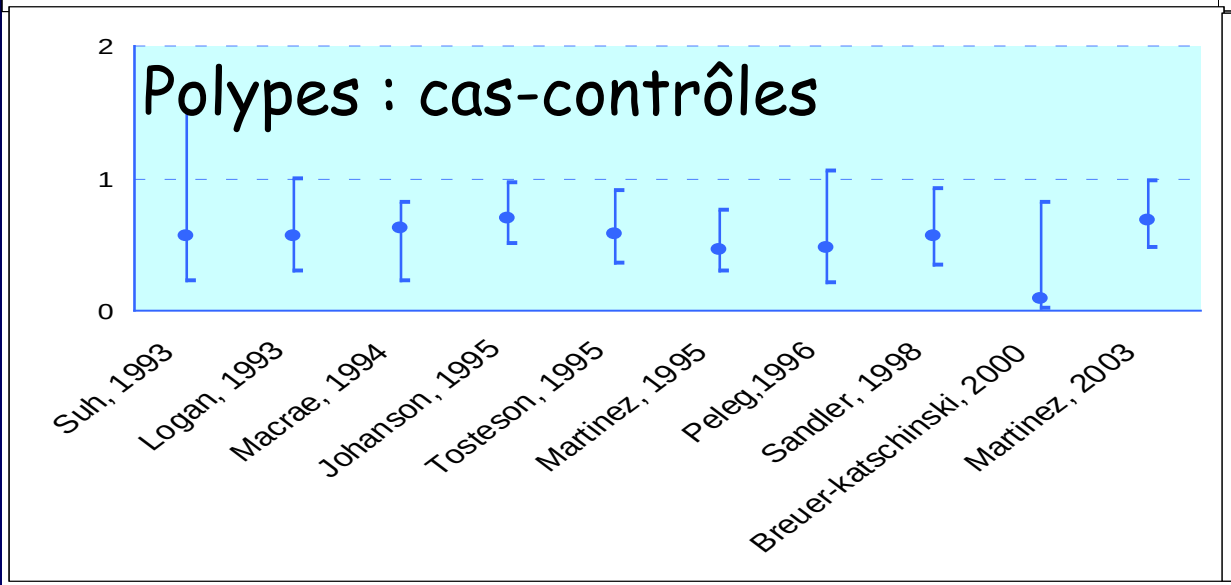
Aspirine et cancer colique:
Modèles expérimentaux

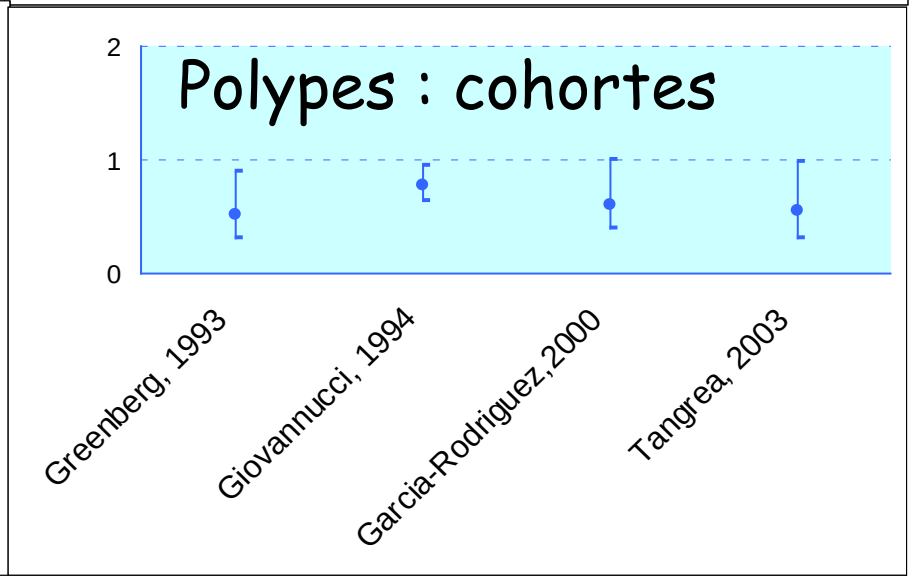
- Diminution du développement tumoral colique chimio-induit ou génétiquement contrôlé chez le rongeur
- Effet même lorsque leur administration est effectuée plusieurs semaines après celle du carcinogène chimique (rôle suppresseur).
- Effet précoce dès le stade de la formation des cryptes aberrantes.
- Effet dose-dépendant
- Effet suspensif

Une littérature homogène

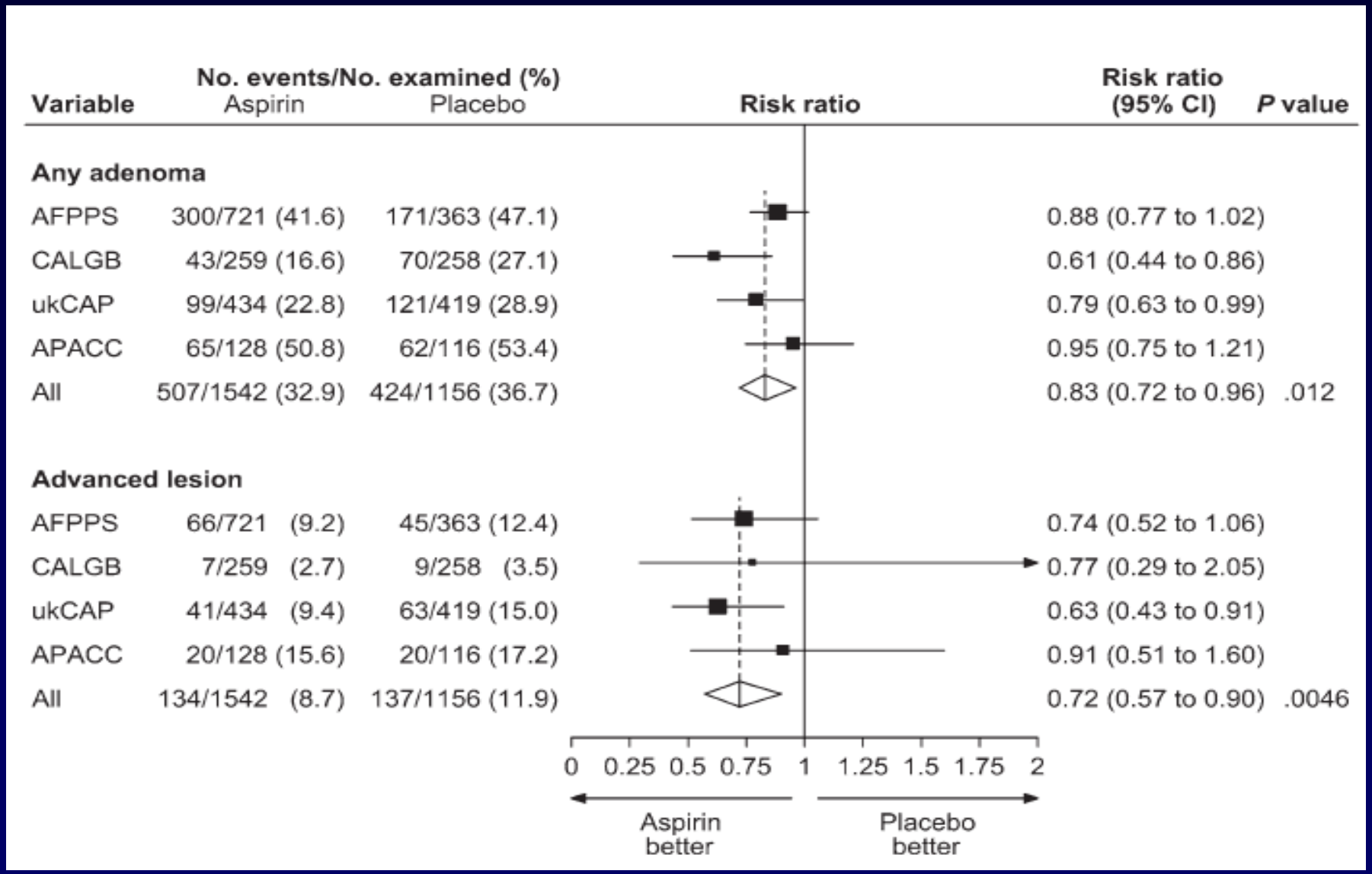








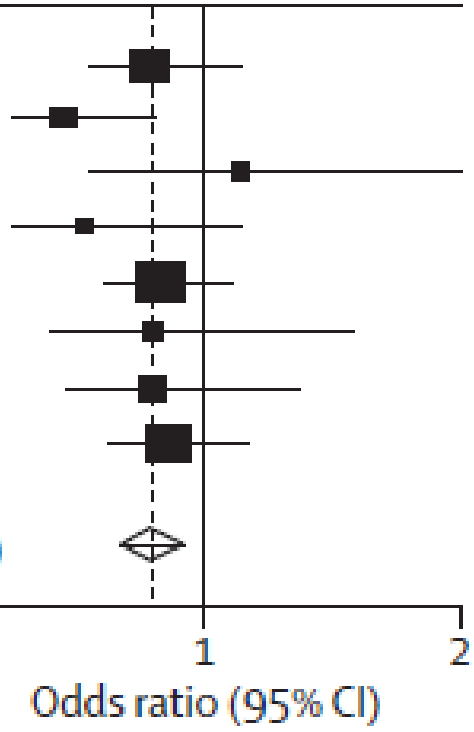
Essais interventionnels



Cole, JNCI 2009

Aspirine et mortalité par cancer « littérature vasculaire »

	Deaths due to cancer		Odds ratio (95% CI)
	Aspirin	Control	
BDAT[19]	75/3429	47/1710	0·79 (0·55–1·14)
UK-TIA[18]	21/1621	23/814	0·45 (0·25–0·82)
ETDRS[20]	16/1856	14/1855	1·14 (0·56–2·35)
SAPAT[22]	10/1009	19/1026	0·53 (0·25–1·15)
TPT[17]	87/2545	104/2540	0·83 (0·62–1·11)
JPAD[21]	15/1262	19/1277	0·80 (0·40–1·57)
POPADAD[23]	25/638	31/638	0·80 (0·47–1·37)
AAA[24]	78/1635	90/1675	0·86 (0·63–1·17)
Total	**327/14 035**	**347/11 535**	**0·79 (0·68–0·92)**

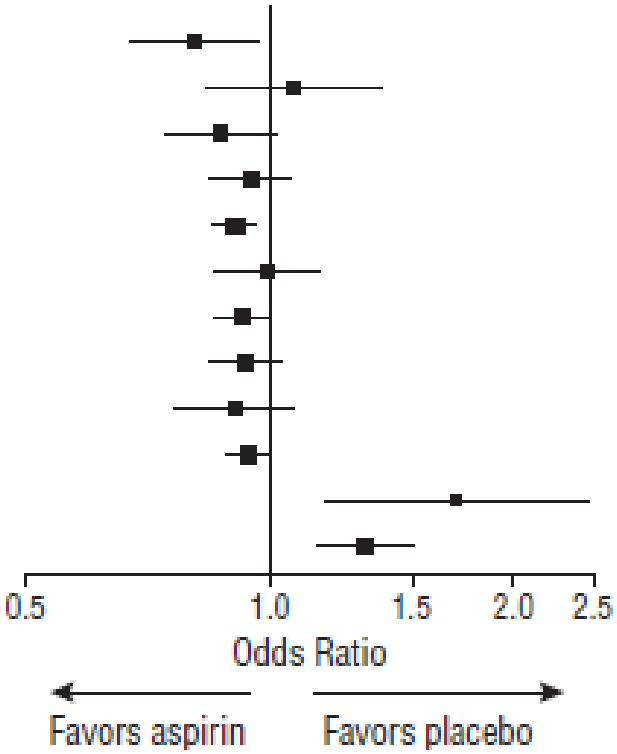


p_{sig}=0·003, p_{het}=0·84

Rothwell, Lancet 2011

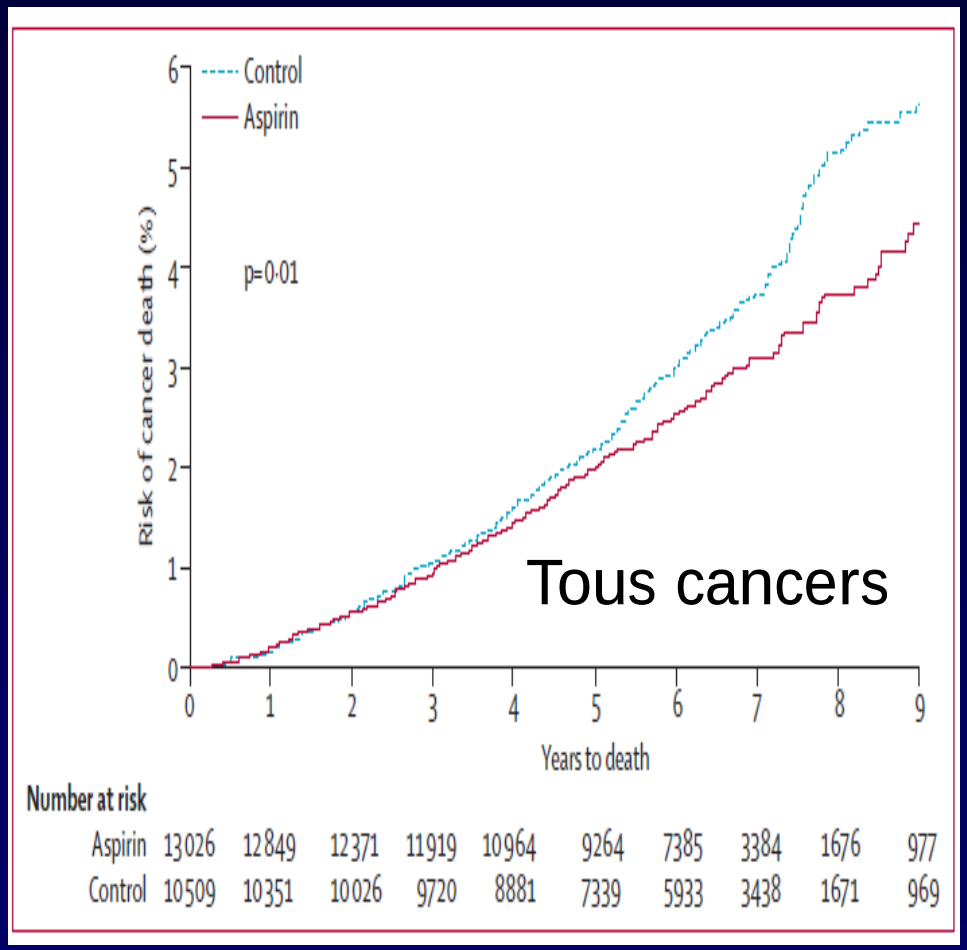
Aspirine, maladies vasculaires et cancer en prévention primaire

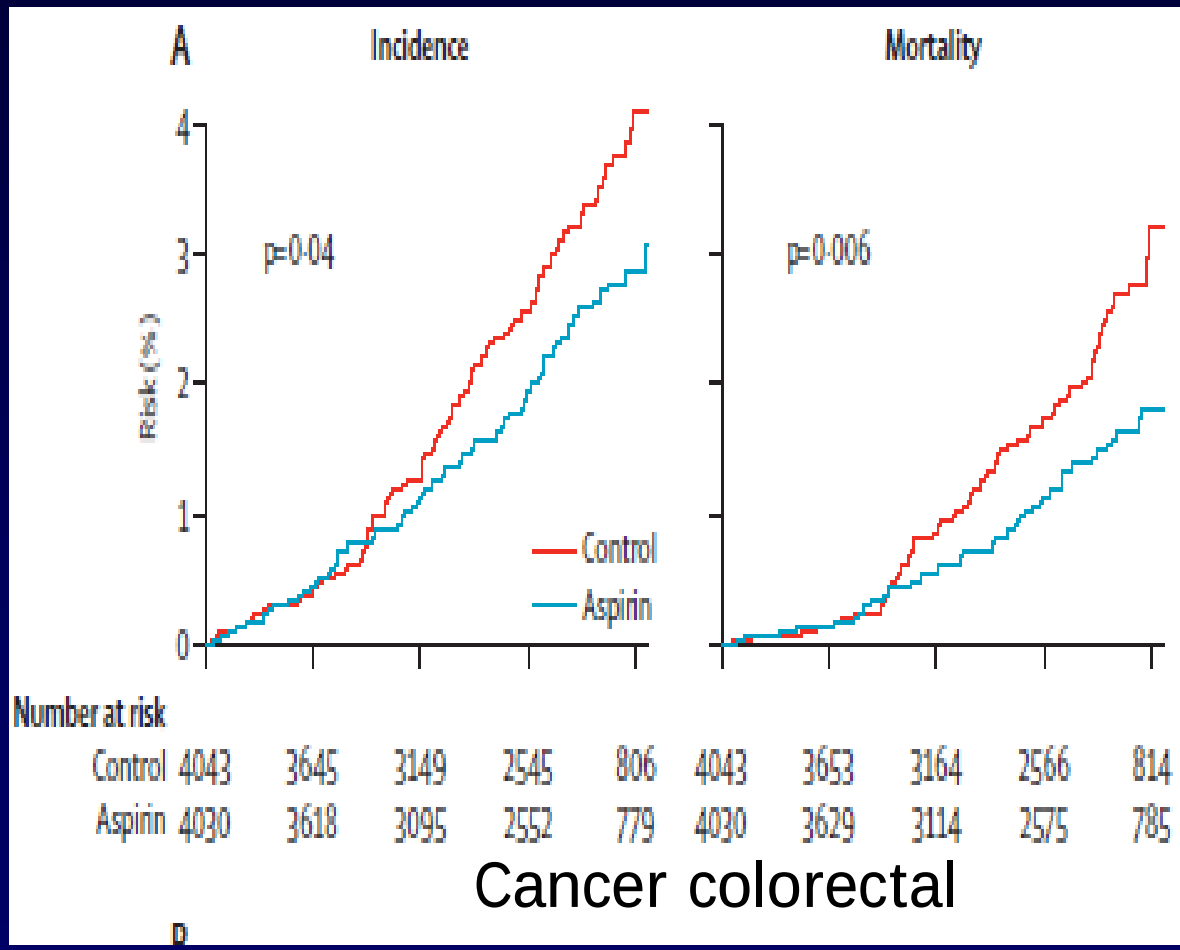
Outcome	No. of studies	No. of cases/ participants, aspirin	No. of cases/ participants, placebo	Odds ratio (95% CI)
Nonfatal MI	9	699/52145	841/50476	0.80 (0.67-0.96)
Fatal MI	9	329/52145	263/50476	1.06 (0.83-1.37)
Total CHD	9	1044/52145	1125/50476	0.86 (0.74-1.01)
Stroke	9	749/52145	755/50476	0.94 (0.84-1.06)
Total CVD events	9	2107/52145	2171/50476	0.90 (0.85-0.96)
CVD mortality	9	674/52145	611/50476	0.99 (0.85-1.15)
Non-CVD mortality	9	1276/52145	1311/50476	0.92 (0.85-1.00)
Cancer mortality	8	750/49919	762/48207	0.93 (0.84-1.03)
Noncancer, nonvascular mortality	8	481/49919	502/48207	0.90 (0.76-1.07)
All-cause mortality	9	1962/52145	1933/50476	0.94 (0.88-1.00)
Total bleeds	9	22297/50868	18415/49208	1.70 (1.17-2.46)
Nontrivial bleeds	9	5337/50868	4712/49208	1.31 (1.14-1.50)



Kondapally, Arch Intern Med 2012

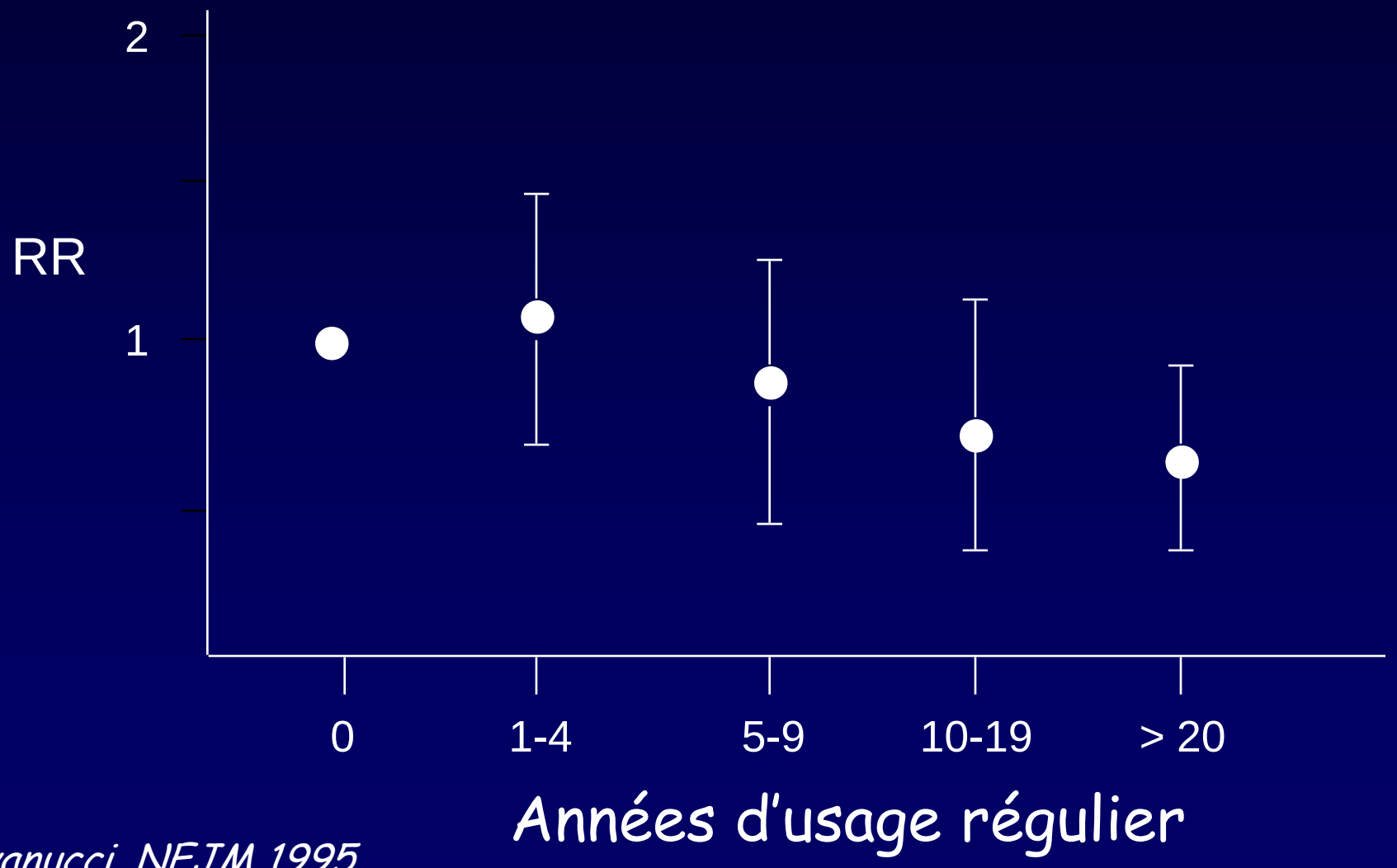
Durée du traitement par aspirine et cancer





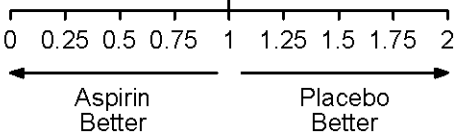
Rothwell, Lancet 2010 et 2011

Durée du traitement par aspirine et cancer



Giovanucci, NEJM 1995

Variable	Events/Total (%) Aspirin	Events/Total (%) Placebo	Relative Risk (95% CI)	P Value
0-12 months				
CAPS	15/117 (12.8)	31/135 (23.0)	0.56 (0.32–0.98)	0.038
UKcap	17/36 (47.2)	30/42 (71.4)	0.66 (0.45–0.98)	0.029
APACC	19/67 (28.4)	30/66 (45.5)	0.62 (0.39–0.99)	0.041
All	51/220 (23.2)	91/243 (37.4)	0.62 (0.48–0.81)	0.0005
12-24 months				
AFPPS	15/36 (41.7)	3/15 (20.0)	2.08 (0.71–6.16)	0.14
CAPS	12/90 (13.3)	16/95 (16.8)	0.79 (0.40–1.58)	0.51
UKcap	9/35 (25.7)	16/33 (48.5)	0.53 (0.27–1.03)	0.052
APACC	20/58 (34.5)	18/49 (36.7)	0.94 (0.56–1.56)	0.81
All	56/219 (25.6)	53/192 (27.6)	0.84 (0.60–1.18)	0.31
24-36 months				
AFPPS	265/650 (40.8)	154/325 (47.4)	0.86 (0.74–1.00)	0.049
CAPS	15/130 (11.5)	23/131 (17.6)	0.66 (0.36–1.20)	0.17
UKcap	20/103 (19.4)	24/84 (28.6)	0.68 (0.40–1.14)	0.14
All	300/883 (34.0)	201/540 (37.2)	0.83 (0.73–0.96)	0.010
36+ months				
AFPPS	27/61 (44.3)	15/36 (41.7)	1.06 (0.66–1.71)	0.80
CAPS	8/54 (14.8)	10/55 (18.2)	0.81 (0.35–1.91)	0.64
UKcap	56/280 (20.0)	58/277 (20.9)	0.96 (0.69–1.33)	0.78
APACC	37/94 (39.4)	31/81 (38.3)	1.03 (0.71–1.49)	0.88
All	128/489 (26.2)	114/449 (25.4)	0.99 (0.80–1.22)	0.92



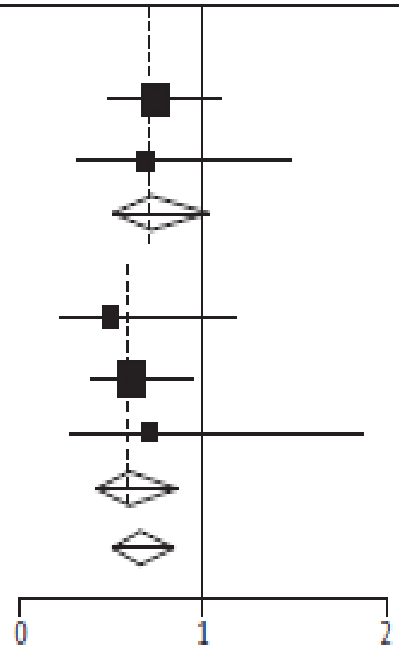
Durée

Effet dual ?

Benamouzig, Gastroenterology 2003
Cole, JNCI 2009
Benamouzig, Gut 2012

Dose
Aspirine et mortalité par cancer « littérature vasculaire »

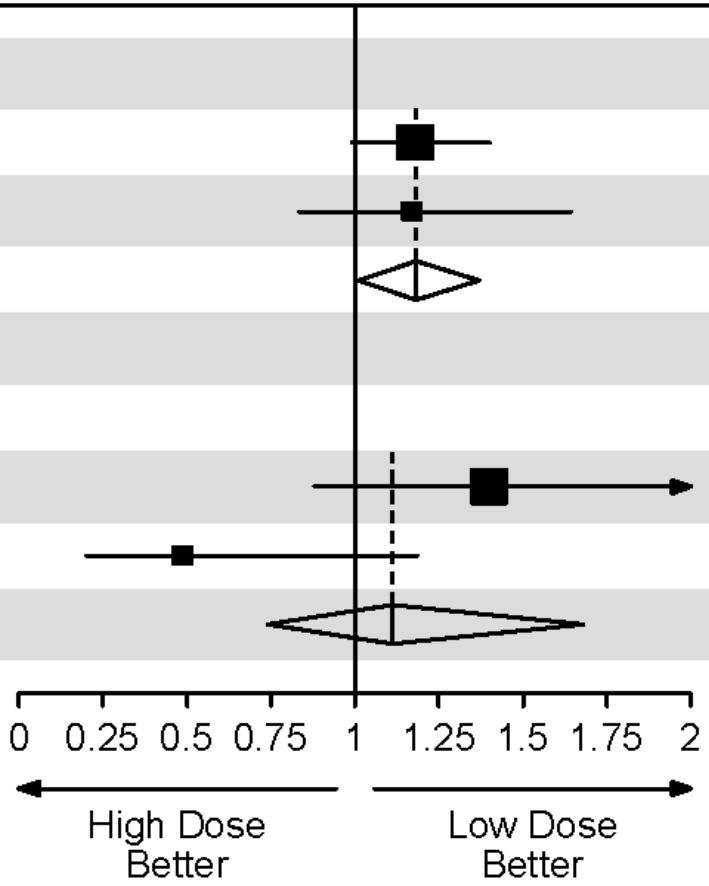
	Deaths due to cancer		OR (95% CI)
	Aspirin	Control	
500–1200 mg daily			
BDAT (500 mg)	59/3429	40/1710	0·73 (0·49–1·10)
UK-TIA (1200 mg)	11/821	16/817	0·68 (0·31–1·47)
Subtotal	**70/4250**	**56/2527**	**0·72 (0·50–1·03)**
75–300 mg daily			
UK-TIA (300 mg)	8/811	16/817	0·50 (0·21–1·17)
TPT (75 mg)	34/2545	55/2540	0·61 (0·40–0·94)
SALT (75 mg)	7/676	10/684	0·71 (0·27–1·86)
Subtotal	**49/4032**	**81/4041**	**0·60 (0·42–0·86)**
Total	**119/8282**	**121/5751**	**0·66 (0·51–0·85)**



Rothwell, Lancet 2010

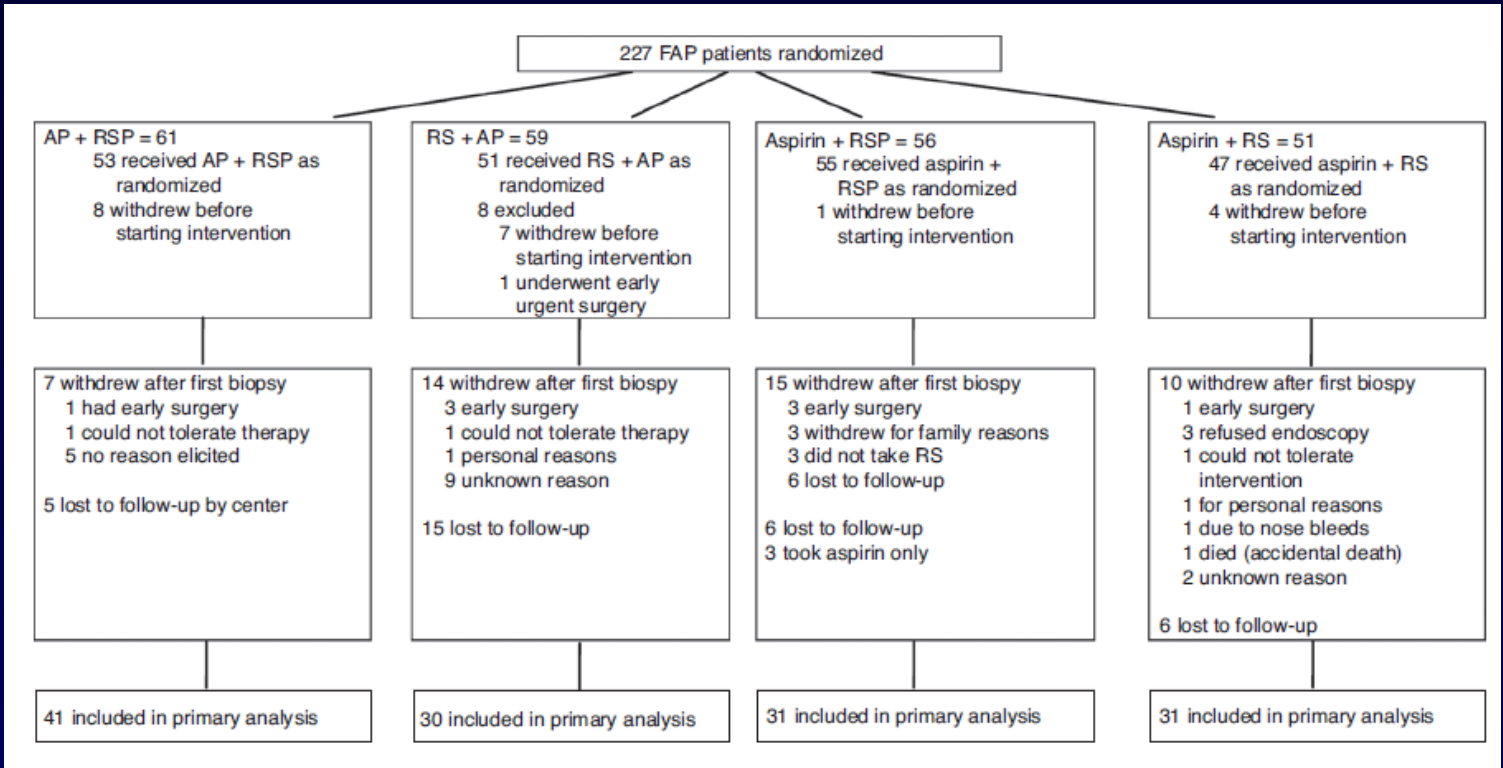
Dose : Récidive des adénomes

Variable	Events/Total (%) High Dose	Events/Total (%) Low Dose	Relative Risk (95% CI)	P Value
Any adenoma				
AFPPS	160/355 (45.1)	140/366 (38.3)	1.18 (0.99–1.40)	0.063
APACC	33/60 (55.0)	32/68 (47.1)	1.17 (0.83–1.64)	0.37
All	193/415 (46.5)	172/434 (39.6)	1.18 (1.01–1.37)	0.040
Advanced lesion				
AFPPS	38/355 (10.7)	28/366 (7.7)	1.40 (0.88–2.23)	0.16
APACC	6/60 (10.0)	14/68 (20.6)	0.49 (0.20–1.18)	0.100
All	44/415 (10.6)	42/434 (9.7)	1.11 (0.74–1.68)	0.61



Cole, JNCI 2009

PAF et aspirine : CAPP1



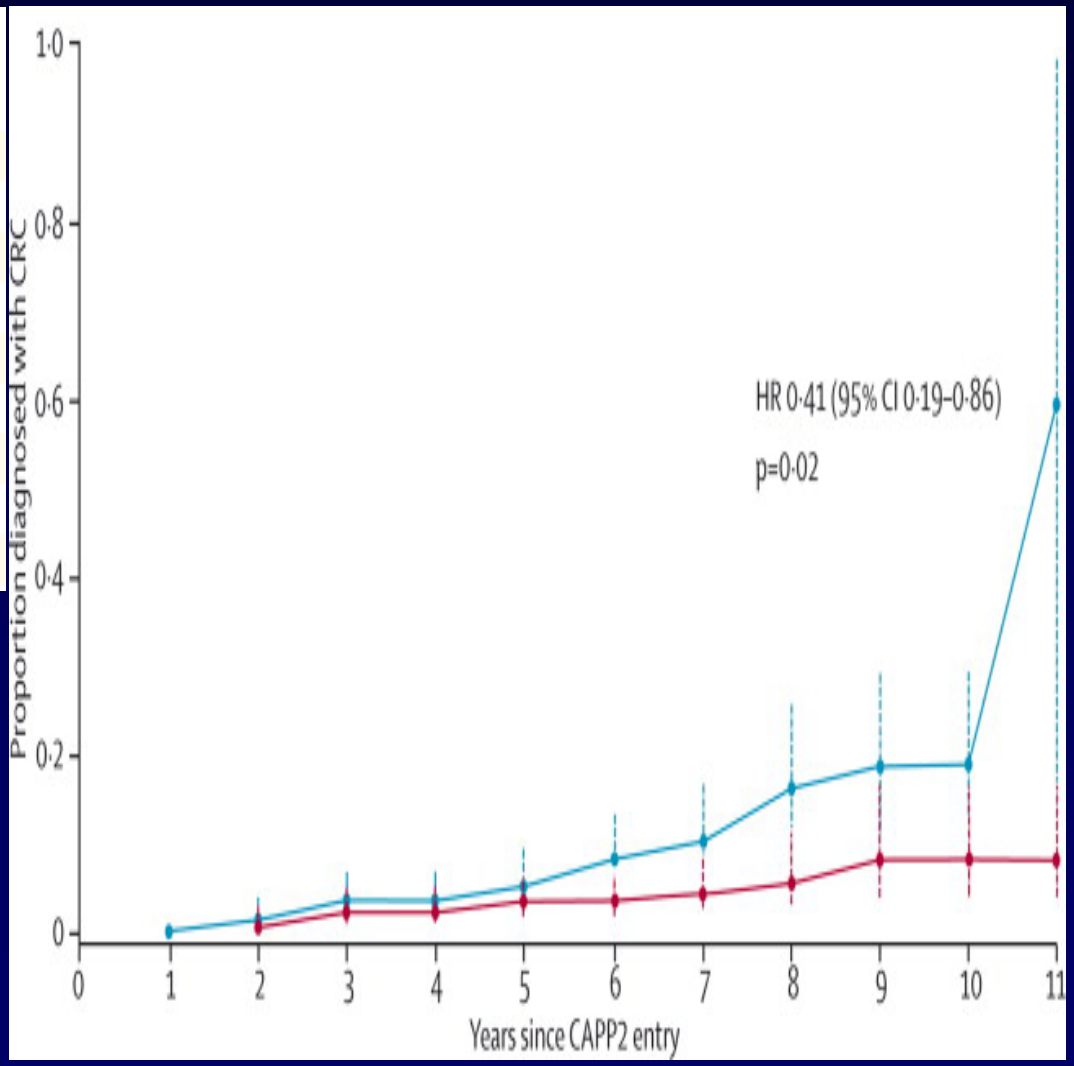
Outcome measures	No. of observations (no. of patients)	RS versus non-RS		Aspirin versus nonaspirin	
		Relative risk[a] (95% CI)	*P*	Relative risk (95% CI)	*P*
Total number of polyps in rectum and sigmoid	215 (116)	1.05 (0.73–1.49)	0.80	0.77 (0.54–1.10)	0.16

Burn, Cancer Prev Res 2011

Syndrome de Lynch & aspirine : CAPP2

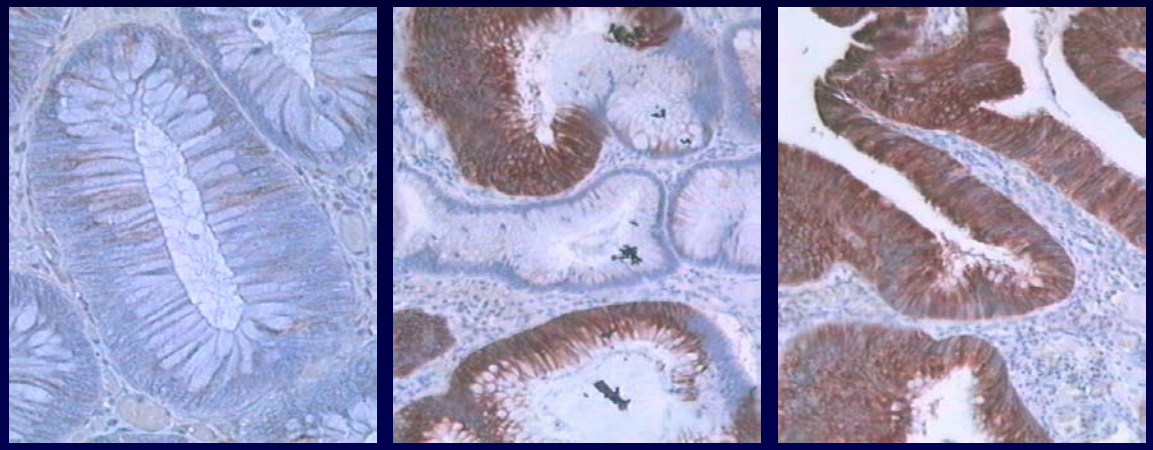
Variable	Aspirin (N = 350)	Placebo (N = 343)	P Value
Development of neoplasia — no. of patients (%)			
No neoplasia	284	278	
Neoplasia	66 (18.9)	65 (19.0)	0.96
Adenoma only	56 (16.0)	55 (16.0)	0.96
Colorectal cancer only	5 (1.4)	7 (2.0)	0.54
Adenoma and colorectal cancer	5 (1.4)	3 (0.9)	0.45
Advanced adenoma or colorectal cancer	26 (7.4)	34 (9.9)	0.33
Neoplastic burden — mm†			
Mean	8.7	9.4	0.7
Range	0.4–68	1–70	

600 mg par jour pendant 29 mois



Burn, NEJM 2008 & Lancet 2011

COX-2 dans les adénomes coliques



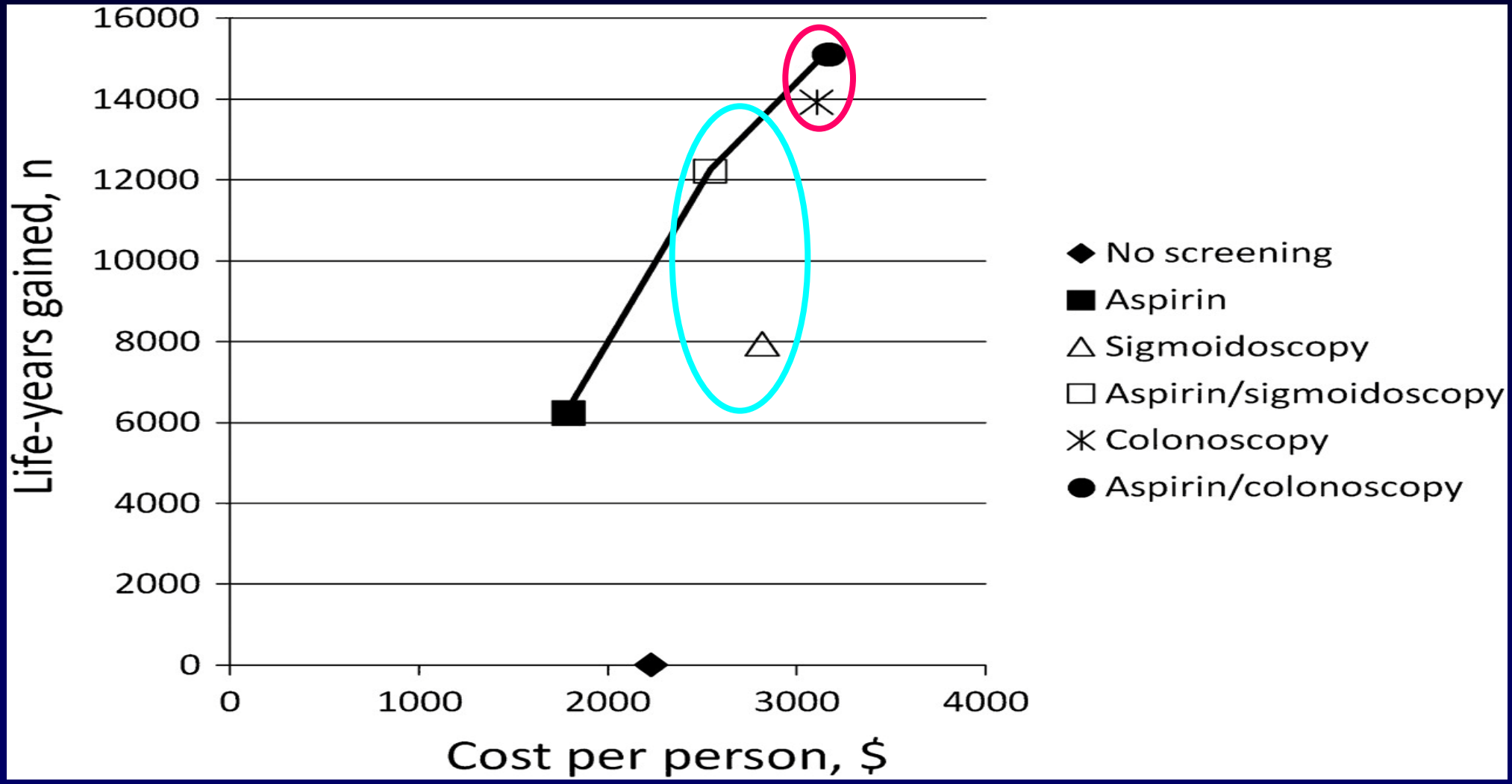
SCORE 1 *SCORE 2* *SCORE 3*

- épithéliale: 0 à 3
- stromale superficielle
- stromale profonde

Effet protecteur de l'aspirine si COX-2 initiale est basse

Benamouzig, Gut 2010

Aspirine et endoscopie



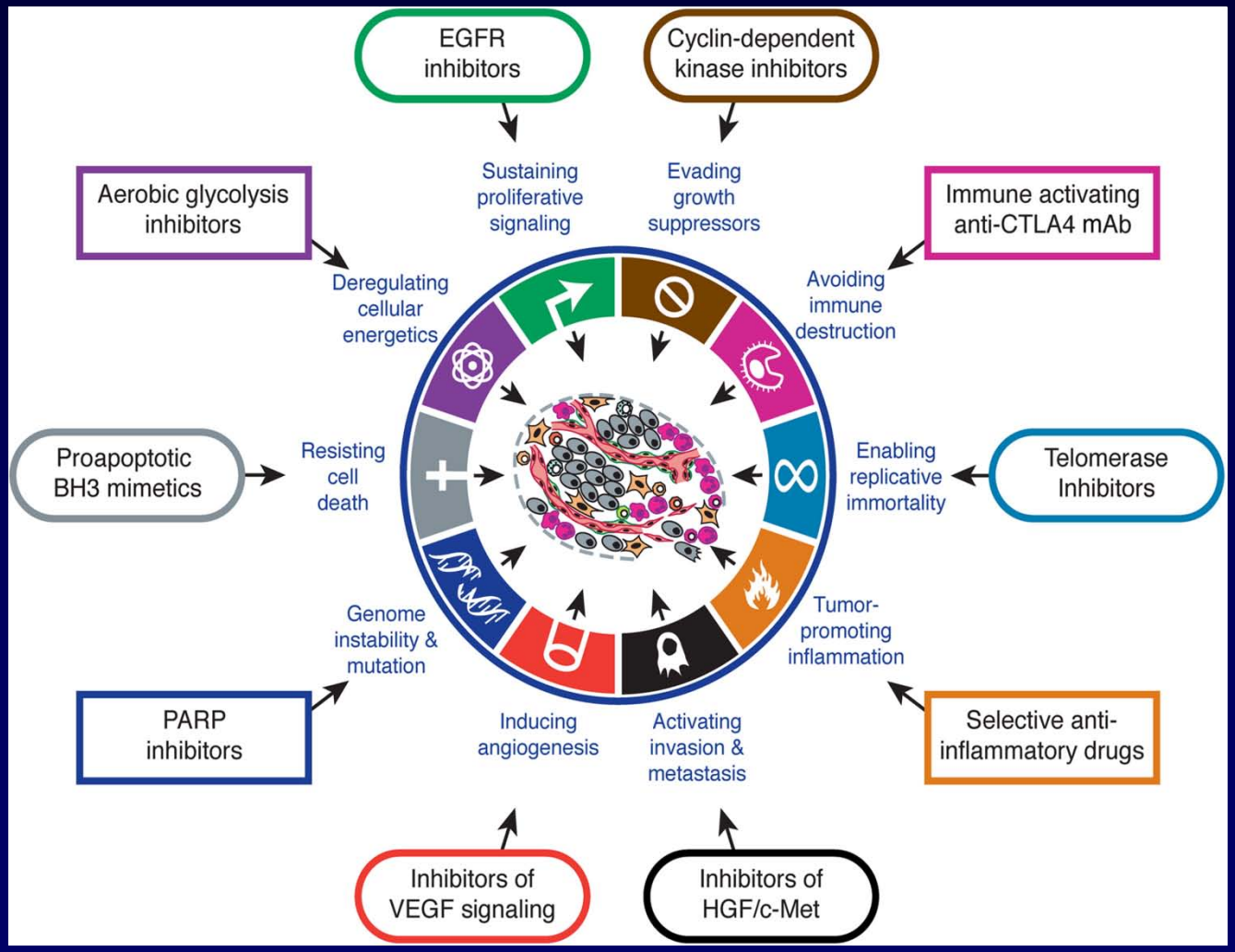
Benamouzig et al, Gut 2012

Faut-il conseiller une prise régulière d 'aspirine ?

Efficacité ?	Oui
Durée du traitement ?	Oui
Dose ?	Oui
Population ?	Risque vasculaire et néoplasique Endoscopie difficile ?

« Risque standard » ?

- Age
- Sexe
- IMC
- Exercice physique
- Facteurs nutritionnels
- Tabac
- Pathologie vasculaire

Chimioprévention
Concept d'avenir ou impasse ?

- Potentiel important
- Cibles définies
- Etudes longues