

Risque de néoplasie colorectale, comorbidités et facteurs environnementaux. Faut-il revoir les recommandations de dépistage en 2014 ?

The Risk of Colorectal Neoplasia, Its Comorbidities and Environmental Factors. Should the Screening Guidelines Be Revised in 2014?

D. Heresbach · P. Bulois

© Lavoisier SAS 2014

Résumé Objectifs : De nombreuses recommandations sur le suivi après polypectomie ou sur la surveillance des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont disponibles. À côté du risque conféré par les antécédents familiaux, ou l'acromégalie reconnus en 2004 par l'Anaes, d'autres facteurs sont susceptibles d'augmenter le risque de néoplasie colorectale. Leur connaissance permet d'aider à évaluer et à individualiser le niveau de risque individuel de chaque patient pour porter, si besoin, l'indication d'une coloscopie. **Méthodes :** Nous avons revu les méta-analyses publiées depuis 2004 dans Pubmed ou Embase database sur le risque de néoplasie colorectale : cancer colorectal (CCR) et adénome colorectal (ACR). Nous avons uniquement extrait les résultats avec un risque relatif (RR) significatif (IC 95 % supérieur ou inférieur à 1) et considéré comme ayant un impact clinique si ce RR était supérieur ou égal à 1,5. Cette revue a concerné les méta-analyses publiées depuis janvier 2004 jusqu'à janvier 2014 en excluant, parmi les 97 études, 5 méta-analyses sur le facteur « antécédent familial ».

Résultats : Parmi les 92 méta-analyses publiées en dix ans, les facteurs de risque significatifs sont : 1) l'obésité, facteur de risque de CCR plus marqué chez l'homme que chez la femme et qui augmente également le risque d'ACR de 24 à 39 % ; 2) le diabète qui augmente le risque de CCR, plus nettement chez l'homme que chez la femme alors que son traitement, particulièrement par la metformine, diminue ce risque ; 3) le tabagisme présent ou passé qui augmente le risque de CCR comme celui d'ACR surtout pour les gros

fumeurs (≥ 20 paquets-année) ; 4) l'infection par *Helicobacter pylori* qui est associée à une augmentation du risque de CCR et d'ACR, mais le lien entre les adénomes proximaux et les souches CAG-positif peut expliquer certaines différences ; 5) la diététique, avec une diminution du risque de CCR chez les consommateurs de fruits et légumes et dans une moindre mesure chez les forts consommateurs de café ou de produits laitiers, alors que ce risque augmente significativement mais faiblement chez les consommateurs de viande rouge ou grillée ainsi que celle modérée ou forte d'alcool ; les autres aliments étudiés dans ces méta-analyses (magnésium, acide gras n-3, folate, vitamine B6, antioxydant et bêta-carotènes) n'ont pas d'impact sur le risque de CCR ou d'ACR ; 6) les médicaments, avec un rôle protecteur confirmé par cinq méta-analyses pour les biphosphonates, deux pour les statines, deux pour les estroprogestatifs et une pour l'aspirine, l'insulinothérapie augmentant le risque ; 7) la sédentarité est un facteur de cancer colique mais pas rectal dans deux méta-analyses.

Conclusion : Les facteurs de risque environnementaux sont nombreux et ont été pour beaucoup confirmés par des méta-analyses avec un risque augmenté de façon significative mais modérée (RR entre 1,2 et 1,8). Ces facteurs doivent être considérés même si à eux seuls ils ne peuvent définir un groupe à risque élevé de CCR pour être combinés et déterminer le risque individuel de CCR ainsi que la méthode de dépistage utilisée, en particulier la coloscopie de prévention.

Mots clés Cancer colorectal · Facteurs de risque · Obésité · Tabagisme · *Helicobacter pylori* · Diététique

D. Heresbach (✉)
Unité d'endoscopie et de consultation digestive,
CHG de Redon, F-35600 Redon, France
e-mail : denis.heresbach@ch-redon.fr

P. Bulois
20, rue du Ballon, F-59000 Lille, France

Abstract Aims: There are numerous guidelines regarding post-polypectomy follow-up and the monitoring of CIBD available. As well as the risk due to a family history of the condition or acromegaly, which was recognised in 2004 by

ANAES (French National Agency for Accreditation and Healthcare Assessment), other factors are likely to increase the risk of colorectal neoplasia. Knowledge provides help in assessing and personalising the level of individual risk for each patient in order to indicate a colonoscopy if required.

Methods: We have reviewed the meta-analysis published since 2004 in the Pubmed and Embase databases on the risk of colorectal neoplasia: colorectal cancer (CRC) and colorectal adenoma (CRA). We have only extracted the results with a significant relative risk (RR) (CI 95% greater than or less than 1) and considered as having a clinical impact if this RR was ≥ 1.5 . This review concerned the meta-analyses published since January 2004 and up to January 2014, excluding 5 meta-analyses on the “family history” factor among 97 studies.

Results: From the 92 meta-analyses published over the 10 years, the significant risk factors are: 1) obesity, with the risk factor for CRC more marked in men than in women. Obesity also increases the risk of CRA from 24% to 39%; 2) diabetes increases the risk of CRC, more so for men than for women however, its treatment, especially with metformin, reduces this risk; 3) current or past smoking increases both the risk of CRC and CRA, especially in those who are heavy smokers (≥ 20 packet-years); 4) infection with *Helicobacter pylori* is associated with an increase in the risk of CRC and CRA, however the link between proximal adenoma and CagA-positive strains may explain some of the differences; 5) diet, with a reduction in the risk of CRC in those who consume plenty of fruit and vegetables and to a lesser extent in those who consume large amounts of coffee or dairy products, while this risk increases significantly but slightly for consumers of red or grilled meat as well as those with moderate to high levels of alcohol consumption; other nutritional components studied in these meta-analyses (magnesium, n-3 fatty acid, vitamin B6, antioxidants and beta-carotenes) did not have an impact on the risk of CRC or CRA; 6) medication, with a protective role confirmed by five meta-analyses for bisphosphonates, two for statins, two for combined oestrogen and progestogens and one for aspirin with insulin therapy increasing the risk; 7) A sedentary lifestyle is a factor in colon cancer, however not for rectal cancer in two meta-analyses

Conclusion: There are numerous environmental risk factors and, for many, these have been confirmed through the meta-analyses, with a significant but moderate increased risk (RR between 1.2 and 1.8). These factors should be considered even if on their own they cannot define a group at an elevated risk of CRC, they can be combined in order to determine the individual risk of CRC as well as the screening method used, in particular preventive colonoscopy.

Keywords Colorectal cancer · Risk factors · Obesity · Smoking · *Helicobacter pylori* · Diet

Introduction

En 2004, le groupe à risque élevé de cancer colorectal (CCR) concernait les sujets atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) et ceux aux antécédents personnels ou familiaux de néoplasie colorectale, ou ceux atteints d'acromégalie alors que les patients en particulier avec transplantation rénale bien qu'ayant un risque majoré de CCR n'avaient pas été retenus dans ce groupe à risque élevé [1]. En dehors des rares prédispositions génétiques, les autres sujets étaient classés dans la catégorie à risque « moyen » de CCR. Ces trois situations ont progressivement fait l'objet de recommandations et d'un suivi très spécifique [2,3]. De nombreux facteurs de risque depuis dix ans ont été étudiés et permettent actuellement de redéfinir ce groupe dit à risque moyen qui comprend des sujets avec un risque augmenté de néoplasie colorectale. Ces facteurs de risque ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses qui permettent de mieux profiler ces sujets à risque.

Méthode

Nous avons recherché dans les bases de données Pubmed et Embase database les publications réalisées de janvier 2004 à janvier 2014. Nous avons inclus toutes les méta-analyses ou revues sur le risque de CCR selon la requête suivante : colorectal cancer risk AND [obesity OR overweight], AND [diabete OR meltitus] AND [smoking behaviour OR smoker] AND [alcohol consumption OR heavy drinker] AND [diet] AND [sedentary OR activity behavior].

Les facteurs de risque étudiés dans ces méta-analyses étaient considérés significatifs lorsque leur intervalle de confiance à 95 % était inférieur ou supérieur à 1 et cliniquement impactant si ce RR était supérieur ou égal à 1,5.

Résultats

Nombre de méta-analyses incluses

La recherche réalisée a permis d'identifier pendant les dix dernières années 97 méta-analyses sur les facteurs de risque du CCR. Parmi ces publications, dix concernaient l'obésité et le risque de CCR, quatre d'entre elles identifiant également le risque d'adénome colorectal (ACR). Le nombre de travaux concernant respectivement les risques de CCR et d'ACR était de huit et zéro pour le diabète, six et un pour le traitement du diabète, quatre et zéro pour le tabagisme, quatre et un pour le portage d'*Helicobacter pylori*, 35 et 6 pour les habitudes alimentaires ou la diététique, 12 pour les traitements au long cours, deux et zéro sur la sédentarité ou l'activité physique et enfin quatre et un pour l'antécédent

familial de CCR. Ce dernier facteur ne sera pas abordé ici ayant fait l'objet d'un commentaire précédemment [4], et au total 92 méta-analyses ont été étudiées.

Résultats des méta-analyses

Néoplasie colorectale et obésité [5–17]

L'obésité est un facteur de risque de CCR (Tableau 1) avec un risque relatif (RR) variant de 1,19 à 1,89 comparé aux sujets sans surpoids. Cette augmentation du RR est plus significative chez l'homme que chez la femme et significative aussi bien pour le cancer colique que rectal. Ce RR augmente de 9 à 18 % pour une augmentation de cinq unités de l'indice de masse corporelle (IMC) ou de 4 à 7 % pour une augmentation de 2 cm de tour de taille ou de deux unités de l'IMC. Une augmentation du rapport taille/hanche de 0,1 était associée à une augmentation du RR de 1,4 significative uniquement chez l'homme (1,2 chez la femme). Ces variations peuvent être expliquées par l'impact de la prise de poids depuis l'âge de 18 ans.

L'obésité est également un facteur de risque d'ACR [14–17] avec une augmentation du RR variant de 24 à 39 % (Tableau 2). Ce risque augmente de 19 % pour un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² et de 19 ou 16 % respectivement pour une augmentation de 10 cm du tour de taille ou de 0,1 du rapport taille/hanche. Cependant, après ajustement à l'IMC, le risque demeurait significatif pour le tour de taille et le rapport taille/hanche avec un RR d'ACR respectivement de 1,30 (IC 95 % : 1,02–1,80) et 1,49 (1,06–2,10).

Néoplasie colorectale et diabète [18–25]

Le diabète augmente le RR de CCR (Tableau 3) de 30 %, augmentation variable en fonction de la durée d'évolution et particulièrement significative au-delà de dix ans, mais indépendamment des facteurs diététiques. Cette augmentation du risque est plus marquée chez l'homme (35–45 %) que chez la femme (33–35 %) mais notée aussi bien pour le cancer colique que rectal.

Néoplasie colorectale et traitement du diabète [26–34]

Le traitement oral du diabète (Tableau 4) diminue le risque de CCR avec une diminution du RR de 7 à 37 % plus marquée pour le traitement par metformine, mais débattue du fait d'une hétérogénéité des résultats pour les autres traitements oraux y compris dans deux études [33,34], dont une seule significative. L'insulinothérapie présente des effets différents qui exposeraient plutôt mais toutes les études sont marquées d'une hétérogénéité.

Néoplasie colorectale et tabagisme [35–40]

Le tabagisme augmente également le risque de CCR (Tableau 5), que celui-ci soit actuel ou passé avec un RR augmenté de 30 à 60 % pour les forts consommateurs [41]. La régression de ce risque après arrêt du tabagisme est discutée. Le temps nécessaire pour atteindre le niveau de risque des non-fumeurs serait de l'ordre de dix ans. L'arrêt du tabagisme diminue le risque en particulier des cancers proximaux [42] de phénotype CIMP-high, alors que le tabagisme n'est pas corrélé au phénotype Kras des CCR [43]. Le tabagisme augmente également le RR d'ACR [44] de 80 à 100 %, que le tabagisme soit actif ou passé aussi bien chez l'homme que chez la femme après une consommation supérieure ou égale à 20 paquets-année.

Néoplasie colorectale et Helicobacter pylori [45–49]

Le portage d'*Helicobacter pylori* (Tableau 6) est associé à une augmentation du risque de CCR (40 à 50 %) et d'ACR (60 %). Cette association a été récemment discutée dans un essai contrôlé. La positivité des souches pour CAG corrélée à la présence d'adénomes proximaux pourrait expliquer cette discordance.

Néoplasie colorectale et diététique [50–87]

De nombreuses méta-analyses ont été consacrées au lien entre alimentation et risque de CCR (Tableau 7). Le RR de CCR diminue chez les forts consommateurs de fruits et de légumes (–8 à –18 %), et cette diminution du RR est moins bien établie pour les forts consommateurs de café (–15 %) ; elle n'est que faible bien que significative (–10 %) pour les forts consommateurs de poisson et de calcium alimentaire ou en supplément. La consommation de viande rouge ou grillée est associée à une augmentation significative du risque de 5 à 10 % alors qu'il diminue avec une forte consommation de produits laitiers (–9 %). L'alcool consommé de façon modérée ou forte (> 4 verres/jour) augmente le risque de CCR de 30 à 50 %, mais cela n'est pas confirmé dans une méta-analyse de sujets chinois. Les autres consommations en particulier de magnésium, d'acide gras n-3, de soja, de méthionine, de folates, de vitamine B6, d'antioxydants ou de bêta-carotènes n'ont pas d'impact dans les méta-analyses sur le risque de CCR.

Plusieurs études récentes ont montré que le nombre de repas n'était pas associé à une augmentation du RR de CCR, mais qu'elle était significative et mineure (+5 %) chez les sujets avec un taux de C-peptide ou IGF-I élevé.

Néoplasie colorectale et traitement [88–99]

Les traitements du diabète ont précédemment été analysés (Tableau 4). Les traitements étudiés ont tous (Tableau 8) un

Tableau 1 Méta-analyse du risque relatif (RR) de cancer colorectal (CCR) et d'obésité.			
Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse
Maruthur et al. [5]	23 articles avec obésité de classe I, 30–34,9 kg/m ² ; classe II, 35–39,9 kg/m ² et classe III, ≥ 40 kg/m ²	CCR : RR = 0,87 (IC 95 % : 0,8–0,93) ; 0,80 (0,65–0,99) et 0,73 (0,58–0,94) pour obésité de classes I, II, et III	CCR : surpoids (25–29,9 kg/m ²) n'est pas associé au CCR
Ma et al. [6]	Jusqu'en janvier 2012 9 000 000 sujets dans 41 études et 13 études sur obésité centrale	CCR : catégorie d'IMC obèse vs normal, RR = 1,33 (IC 95 % : 1,2–1,42)	CCR : catégorie élevée vs faible tour de taille, RR = 1,45 (IC 95 % : 1,32–1,59) mais pas pour celle du tour de taille
Druesne-Pecollo et al. [7]	13 études prospectives, 5 études de cohorte et 8 études cas-témoins	CCR : RR = 1,89 (IC 95 % : 1,28–2,79)	
Matsuo et al. [9]	8 études prospectives au Japon incluant plus de 3 000 000 sujets	CCR : augmentation de 1 point d'IMC, RR = 1,03 (IC 95 % : 1,02–1,04) pour les hommes et 1,02 (IC 95 % : 1,00–1,03) pour les femmes	
Ning et al. [10]	56 études incluant 7 213 335 sujets dont 93 812 cas	CCR : une augmentation de 5 unités de l'IMC = augmentation de 18 % du RR	Comparé à l'IMC < 23,0 kg/m ² , l'IMC de 23,0–24,9, 25,0–27,4, 27,5–29,9 et ≥ 30,0 kg/m ² est associé à une augmentation du risque de CCR de 14, 19, 24 et 41 %
Harriss et al. [11]	Jusqu'en décembre 2007 28 articles, incluant 67 361 cas	Cancer colique (CC) : pour une augmentation de 5 unités de l'IMC, RR = 1,24 (IC 95 % : 1,20–1,28) chez l'homme et 1,09 (1,04–1,12) chez la femme	Cancer rectal (CR) pour une augmentation de 5 unités de l'IMC de RR = 1,09 (IC 95 % : 1,05–1,14) chez l'homme et non significatif chez la femme
Moghaddam et al. [8]	31 études avec 70 000 cas (23 études de cohortes et 8 cas-témoins)	CCR : IMC ≥ 30, RR = 1,19 (IC 95 % : 1,11–1,29)	Pour une augmentation de 2 unités de l'IMC, le RR de CCR augmente de 7 % (4–10 %) Pour une augmentation de 2 cm du tour de taille, le RR de CCR augmente de 4 % (2–5 %)
Larsson et al. [12]	Jusqu'en avril 2007 30 études prospectives	CCR : pour une augmentation de 5 unités de l'IMC RR 1,30 = (IC 95 % : 1,25–1,35) chez l'homme et 1,12 (IC 95 % : 1,07–1,18) chez la femme	CR : pour une augmentation de 5 unités de l'IMC, RR = 1,12 (IC 95 % : 1,09–1,16) chez l'homme et non significatif chez la femme (RR = 1,03 ; IC 95 % : 0,99–1,08)
Dai et al. [13]	Jusqu'en janvier 2007	CCR : RR = 1,37 (IC 95 % : 1,21–1,56) pour l'homme obèse et 1,07 (IC 95 % : 0,97–1,18) chez la femme obèse	Pour une augmentation de 0,1 du rapport taille/hanche RR = 1,43 (IC 95 % : 1,19–1,71) chez l'homme et RR = 1,20 (1,08–1,33) chez la femme CC : RR = 1,59 (IC 95 % : 1,35–1,86) chez l'homme et 1,22 (1,08–1,39) chez la femme. CR : RR = 1,16 (IC 95 % : 0,93–1,46) chez l'homme et 1,23 (0,98–1,54) chez la femme

Tableau 2 Méta-analyse du risque relatif (RR) d'adénome colorectal (ACR) et d'obésité.				
Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse	Commentaires
Okabayashi et al. [14]	23 études incluant 168 201 sujets	ACR : IMC \geq 25, RR = 1,24 (IC 95 % : 1,16–1,33) comparé à un IMC < 25	ACR : RR = 1,21 (IC 95 % : 1,07–1,38) pour un IMC = 25–30 et RR = 1,32 (1,18–1,48) pour un IMC \geq 30 comparé à un IMC < 25	
Omata et al. [15]	Revue de 170 articles	ACR : IMC \geq 25, RR = 1,16 (IC 95 % : 0,98–1,38), BMI \geq 30, RR = 1,47 (1,18–1,83)		
Ben et al. [16]	Jusqu'en juillet 2011, 36 études incluant 29 860 cas	Adénome colique (AC) : augmentation de 5 unités de l'IMC, RR = 1,19 (IC 95 % : 1,13–1,26)	Augmentation du risque d'AC indépendant de la race ou du sexe	Hétérogénéité ($p < 0,001$; $I^2 = 76,8\%$)
Hong et al. [17]	21 études : 4 cas-témoins, 12 transversales et 5 de cohortes	ACR : tour de taille élevé/faible, RR = 1,39 (IC 95 % : 1,24–1,56) et pour le rapport taille/hanche (WHR), RR = 1,22 (IC 95 % : 1,10–1,35)	ACR : une augmentation de 10 cm du tour de taille augmente le RR de 1,19 (IC 95 % : 1,13–1,26), et celle de 0,1 unité du rapport taille/hanche de 1,16 (IC 95 % : 1,06–1,26)	Augmentation du risque d'ACR indépendant de la race ou du sexe, du tabagisme, de la consommation d'alcool, ou de l'antécédent familial

effet protecteur vis-à-vis du CCR. Cette protection est mieux établie pour les traitements par biphosphonates avec cinq méta-analyses montrant un RR de 0,8 avec un effet dose-durée/réponse alors que celui pour les statines est plus faible (0,9) et à la limite de la significativité pour les méta-analyses des études randomisées. Une protection est démontrée pour les traitements par estrogènes avec un RR de 0,8 mais disparaissant à l'arrêt du traitement

Néoplasie colorectale et sédentarité [100,101]

La sédentarité est un facteur qui augmente (RR = 1,2) le risque de cancer du côlon mais pas celui du rectum (Tableau 9). Cette protection conférée par l'activité physique concerne aussi bien le cancer colique proximal que distal avec un RR de 0,7 pour les sujets ayant une forte activité physique comparés aux sédentaires.

Discussion des résultats des méta-analyses

L'ensemble de ces méta-analyses montrent que de nombreux facteurs de type comorbidités ou environnementaux augmentent le risque de CCR. Cependant, cette augmentation est souvent significative mais modérée, ou les méta-analyses à la base de la détermination de leur RR sont hété-

rogènes. Ainsi, chaque facteur considéré individuellement ne peut à lui seul qualifier le sujet pour intégrer le groupe à risque élevé de CCR et ainsi bénéficier d'un dépistage direct par coloscopie. Depuis quelques années, l'apparition et la validation de score de risque « individualisé » chez des sujets usuellement dits à risque moyen de CCR, une meilleure définition du risque de néoplasie avancée chez ces sujets à risque moyen et des preuves de la protection vis-à-vis du CCR de l'ordre de 70 % conférée pour la coloscopie totale invitent à définir l'impact de ces facteurs de risque étayés par des méta-analyses.

En 2004, à côté des MICI et des antécédents familiaux de néoplasie colique, l'acromégalie était un facteur de risque classant les sujets dans le groupe à risque élevé de CCR ; d'autres facteurs de risque étaient étudiés, mais sans preuve suffisante pour les retenir isolément. Depuis, de nombreuses publications ont concerné ce sujet, et nous avons choisi d'actualiser les arguments en vue d'une révision des recommandations en sélectionnant les méta-analyses concernant ce sujet qui est usuellement le grade le plus élevé de certitude dans les recommandations.

Les résultats (Tableau 10) des méta-analyses montrent parmi les comorbidités :

- l'obésité définie par l'IMC supérieur à 30 kg/m² est un facteur qui augmente le risque de CCR de 3 % par unité,

Tableau 3 Méta-analyse du risque relatif (RR) de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) et diabète (DM).

Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse	Commentaires
Choi et al. [18]	Jusqu'en septembre 2011, 36 études prospectives incluant 60 811 cas	CCR : Diabète RR = 1,08 (IC 95 % : 1,00, 1,17) vs pas de diabète	CCR : durée d'évolution du diabète 11-15 ans (RR = 1,51, IC 95 % : 1,12-2,03) ou < 10 ans (RR = 1,05 ; IC 95 % : 0,90-1,22) et > 15 ans (RR = 1,25 ; IC 95 % : 0,80-1,94)	Pas d'hétérogénéité $p = 0,13$ pour le risque global, mais hétérogénéité pour la durée d'évolution $p = 0,01$
Luo et al. [19]	24 articles	CCR : Diabète RR = 1,28 (IC 95 % : 1,19-1,39) vs pas de diabète		
Janghorbani et al. [20]	Jusqu'en janvier 2011, 15 études ; 5 cas-témoins, 10 de cohortes incluant 562 043 participants et 14 085 cas de cancer	CCR : Diabète RR = 1,50 (IC 95 % : 1,08-2,08) vs pas de diabète		
Sun et al. [21]	Jusqu'en mai 2011, 39 études ; 28 cohortes et 11 cas-témoins	CCR : Diabète RR = 1,29 (IC 95 % : 1,23-1,35) vs pas de diabète		RR significatif pour les deux sexes et quelle que soit la durée d'évolution du diabète
Jiang et al. [22]	Jusqu'en février 2011, 41 études dont 30 études de cohortes	CCR : incidence RR = 1,27 (IC 95 % : 1,21-1,34), et mortalité RR = 1,20 (IC 95 % : 1,03-1,40), vs pas de diabète	Augmentation du risque de CCR indépendant de la race ou du sexe, du tabagisme, de l'IMC, de l'activité physique ou de l'antécédent familial	Hétérogénéité pour l'incidence $p < 0,002$, $I^2 = 48,4$ % et la mortalité $p < 0,001$, $I^2 = 81,4$ %
Yuhara et al. [23]	14 études sur le cancer colique et 12 sur le cancer rectal	CC : RR = 1,38 (IC 95 % : 1,26-1,51) RC : RR = 1,20 (IC 95 % : 1,09-1,31) vs pas de diabète	CC : chez l'homme RR = 1,43 (IC 95 % : 1,30-1,57) et chez la femme RR = 1,35 (IC 95 % : 1,14-1,53) CR : chez l'homme RR = 1,22 (IC 95 % : 1,07-1,40) et chez la femme = RR 1,09 (IC 95 % : 0,99-1,19)	
Krämer et al. [24]	Jusqu'en février 2011 Diabète de type 2	CCR : chez l'homme RR = 1,29 (IC 95 % : 1,19-1,40) et chez la femme RR = 1,34 (IC 95 % : 1,22-1,47)		
Larsson et al. [25]	Jusqu'en juillet 2005, 15 études ; 6 cas-témoins et 9 de cohortes, incluant 2 593 935 sujets	CCR : incidence RR = 1,30 (IC 95 % : 1,20-1,40) et mortalité RR = 1,26 (IC 95 % : 1,05-1,50) vs pas de diabète	CCR : incidence chez l'homme, RR = 1,29 (IC 95 % : 1,15-1,44) et chez la femme = 1,33 (IC 95 % : 1,23-1,44)	Pas d'hétérogénéité $p = 0,21$

Tableau 4 Méta-analyse du risque relatif (RR) de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) et traitement du diabète.			
Références	Méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Noto et al. [26]	Jusqu'en octobre 2011, incluant 21 195 patients diabétiques dans 10 études (2 ECR, 6 de cohortes, 2 études cas-témoins)	CCR : utilisateur de metformine comparé aux non-utilisateurs Mortalité, RR = 0,20 (IC 95 % : 0,07–0,59)	
Colmers et al. [27]	Jusqu'en décembre 2011, 19 études incluant 1 332 120 sujets et 41 947 CCR	CCR ; nouveaux utilisateurs d'insuline glargine Incidence, RR = 0,78 (IC 95 % : 0,64–0,94)	Pas d'hétérogénéité, $I^2 = 15\%$
Colmers et al. [28]	Jusqu'en juin 2011, 4 ECR, 7 de cohortes et 9 études cas-témoins, incluant 2,5 millions d'utilisateurs de thiazolidinediones	CCR : utilisateurs de thiazolidinediones, incidence RR = 0,93 (IC 95 % : 0,87–1,00)	Hétérogénéité, $I^2 = 35\%$ $p = 0,02$
Soranna et al. [29]	17 études incluant 37 632 sujets	CCR : utilisateur de metformine, incidence, RR = 0,64 (IC 95 % : 0,54–0,76)	
Deng et al. [30]	24 études (8 cas-témoins et 16 de cohortes) incluant 3 659 341 sujets	CCR : Insulinothérapie, incidence, RR = 1,61 (IC 95 % : 1,18–1,35)	Hétérogénéité $p = 0,014$
Zhang et al. [31]	5 études incluant 108 161 patients	CCR et ACR : utilisateurs de metformine, RR = 0,63 (IC 95 % : 0,50–0,79) CCR : utilisateurs de metformine, RR = 0,63 (IC 95 % : 0,47–0,84)	Pas d'hétérogénéité $p = 0,30$ $I^2 = 18\%$
Wang et al. [32]	4 études (1 cas-témoin et 3 de cohortes)	CCR : insulinothérapie et diabète, RR de 1,61 (IC 95 % : 1,18–1,35)	Pas d'hétérogénéité $I^2 = 40\%$

de 7 à 18 % pour un gain de deux à cinq unités. Deux de ces méta-analyses présentent une hétérogénéité [6,8] en particulier secondaire à une augmentation non significative du risque chez la femme [8,10,11,13], cette augmentation atteignant 24 à 41 % chez l'homme. L'augmentation du risque d'adénome est confirmée par trois méta-analyses, la quatrième étant hétérogène avec un effet dose-réponse (risque de +24 % si $IMC \geq 25$ et +30 à 47 % si $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ;

- le diabète augmente le risque de CCR de l'ordre de 30 %, une seule des huit méta-analyses [22] étant hétérogène. Cette augmentation du risque est observée aussi bien chez l'homme que chez la femme [21,23] sans effet de la durée d'évolution [19,21]. Le risque de mortalité par CCR est significatif dans deux méta-analyses [22,25], dont une hétérogène [22] ;
- le portage d'*Helicobacter pylori* montre dans quatre méta-analyses une augmentation du risque de CCR de 36 à 50 % avec une faible hétérogénéité qui est marquée pour la seule étude montrant une augmentation de 66 % du risque d'adénome [49].

Parmi les facteurs environnementaux (Tableau 10), on note que :

- le tabagisme est un facteur qui augmente le risque de CCR de 20 à 50 %, avec une augmentation significative du risque chez la femme et l'homme [56] avec un effet dose [38] ; le tabagisme défini par une consommation de 40 paquets-année augmente le risque de CCR de 50 % [37], et une augmentation du risque d'adénome de 50 % est décrite dans une méta-analyse pour un tabagisme actif ou passé [39] ;
- les traitements en particulier du diabète diminuent le risque de CCR de l'ordre de 35 %, pour la metformine [29,31] sans hétérogénéité, et de la mortalité par CCR [26] ; des résultats discordants d'augmentation du risque de 37 à 61 % [30,32] et une diminution de 22 % [27] sont décrits pour l'insulinothérapie, la plupart de ces méta-analyses étant hétérogènes. Parmi les autres traitements, celui par biphosphonates diminue le risque de façon significative de 15 à 20 % sans hétérogénéité des cinq méta-analyses [90–94] qui ont montré l'absence de relation effet-durée [94] ni d'effet-dose [92]. Deux études ont

Tableau 5 Méta-analyse du risque relatif (RR) de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) et de tabagisme.			
Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse
Boffetta et al. [35]	12 études de cohortes incluant 500 000 sujets suivis en moyenne sur 10,6 ans	CCR : RR = 1,57 (IC 95 % : 0,66–3,70)	
Tsoi et al. [36]	Jusqu'en 2008, 1 463 796 sujets de 28 études prospectives	CCR : RR = 1,20 (IC 95 % : 1,10–1,30) Cancer rectal : RR = 1,36 (IC 95 % : 1,15–1,61)	CCR : chez l'homme RR = 1,38 (IC 95 % : 1,22–1,56) et chez la femme, RR = 1,06 (IC 95 % : 0,95–1,19)
Liang et al. [37]	36 études	CCR : RR = 1,38 pour une consommation de 40 cigarettes/jour RR = 1,20 pour un tabagisme de 40 ans RR = 1,51 pour une consommation de 40 paquets-année	
Botteri et al. [38]	Jusqu'en mai 2008, 106 études observationnelles et 17 de cohortes	CCR : le risque absolu augmente de 10,8 cas (IC 95 % : 7,9–13,6) et 6,0 décès (IC 95 % : 4,2–7,6) pour 100 000 personnes-année	Relation effet/dose significative
Botteri et al. [39]	42 études observationnelles	CCR : RR = 1,25 (IC 95 % : 1,14–1,37) ACR : incidence, RR = 2,14 (IC 95 % : 1,86–2,46),	ACR : tabagisme passé, RR = 1,47 (IC 95 % : 1,29–1,67), tabagisme en cours RR = 1,82 (IC 95 % : 1,65–2,00)
Heikkilä et al. [40]	12 études de cohortes incluant 116 056 sujets âgés de 17–70 ans suivis en moyenne sur 12 ans	CRC : stress professionnel, RR = 1,16 (IC 95 % : 0,90–1,48)	

Tableau 6 Méta-analyse du risque relatif (RR) de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) et <i>Helicobacter pylori</i> .			
Références	Méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Hong et al. [45]	10 études incluant 15 863 patients infectés par <i>Helicobacter</i> (HP)	ACR : infection par HP, RR = 1,58 (IC 95 % : 1,32–1,88)	
Zhang et al. [46]	1 330 cas et 1 835 témoins	CCR : infection par HP, RR = 1,36 (IC 95 % : 1,01–1,82)	Risque plus significatif pour CCR du côlon gauche et si HP souche CAG positive
Zhao et al. [47]	Jusqu'en janvier 2007, 13 études	CCR : infection par HP, RR = 1,49 (IC 95 % : 1,17–1,91)	
Zumkeller et al. [48]	Étude entre 1991 et 2002	CCR : infection par HP, RR = 1,4 (IC 95 % : 1,1–1,8)	Hétérogénéité faible ($I^2 = 36,5\%$)
Wu et al. [49]	27 études incluant 3 792 ACR et 3 488 CCR	CCR : infection par HP, RR = 1,39 (IC 95 % : 1,18–1,64) ACR : infection par HP, RR = 1,66 (IC 95 % : 1,39–1,97)	Hétérogénéité faible $I^2 = 35,8\%$ pour CCR et plus marquée $I^2 = 54\%$ pour ACR

Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse	Commentaires
Qu et al. [50]	Jusqu'en juin 2012, 7 études de cohortes incluant 333 510 sujets dont 7 435 CCR	CCR : RR pour classe haute vs basse de prise de magnésium 0,81 (IC 95 % : 0,70-0,92) Cancer colique : RR : 0,76 (IC 95 % : 0,64-0,88) Cancer rectal : RR = 0,82 (IC 95 % : 0,58-1,06)	CCR : RR = 0,76 (IC 95 % : 0,51-1,01) chez l'homme et 0,81 (IC 95 % : 0,68-0,94) chez la femme	
Choi et al. [51]	Jusqu'en septembre 2011, 36 études de cohortes incluant 60 811 CCR	CCR : classe haute vs basse d'index glycémique, RR = 1,08 (IC 95 % : 1,00-1,17)		
Shen et al. [52]	Jusqu'en février 2012, 8 études incluant 489 465 sujets et 4 656 CCR	CCR : alimentation en acide gras n-3, RR = 0,98 (IC 95 % : 0,88-1,09)	CCR : chez l'homme RR = 0,87 (IC 95 % : 0,75-1,00 [n = 4 études])	Les études cas-témoins et prospective ont les mêmes résultats
Wu et al. [53]	24 études cas-témoins et 11 prospectives	CCR : classe haute vs basse de consommation de légumes crucifères, RR = 0,82 (IC 95 % : 0,75-0,90)		
Wang et al. [54]	6 études de cohortes, incluant 352 275 sujets et 1 675 CCR	CCR : RR = 0,90 (IC 95 % : 0,72-1,08) classe haute vs basse de consommation de thé vert		
Chen et al. [55]	Jusqu'en juillet 2012, 8 études prospectives incluant 338 979 sujets et 8 000 CCR	CCR : classe haute vs basse de consommation de magnésium RR = 0,89 (IC 95 % : 0,79-1,00)	CRC : augmentation de la consommation de magnésium de 50 mg/jour RR = 0,95 (IC 95 % : 0,89-1,00)	Hétérogénéité significative
Shen et al. [52]		CCR : classe haute vs basse de consommation d'acide gras n-3, RR = 0,98 (IC 95 % : 0,88-1,09)	CCR chez l'homme, RR = 0,87 (IC 95 % : 0,75-1,00)	
Wark et al. [56]	3 études cas-témoins	ACR augmentation de la consommation de magnésium de 100 mg/j, RR = 0,81 (IC 95 % : 0,62-1,06)		
Li et al. [57]	25 études cas-témoins incluant 15 522 cas et 16 cohortes incluant 10 443 cas	CCR : classe haute vs basse de consommation de café RR = 0,85 (IC 95 % : 0,75-0,97) et pour le cancer colique, RR = 0,79 (IC 95 % : 0,67-0,95), ou pour le cancer rectal RR = 0,95, IC 95 % : 0,79-1,15)	CCR dans les études de cohortes RR = 0,94 (IC 95 % : 0,88-1,01) et RR = 0,93 (IC 95 % : 0,86-1,01), pour le cancer colique ou pour le cancer rectal RR = 0,98, IC 95 % : 0,88-1,09)	
Aune et al. [58]		CCR : RR = 0,83 (IC 95 % : 0,78-0,88) pour une consommation de 400 g/j de produits laitiers, 0,91 (IC 95 % : 0,85-0,94) et 0,96 (IC 95 % : 0,83-1,12) pour 50 g/j de fromage		Pas d'hétérogénéité, $I^2 = 25\%$
Aune et al. [59]	Jusqu'en mai 2010, 19 études prospectives	CCR : classe haute vs basse de consommation de fruits et légumes, RR = 0,92 (IC 95 % : 0,86-0,99)	CRC : classe haute vs basse de consommation de fruits, RR = 0,90 (IC 95 % : 0,83-0,98) et 0,91 (IC 95 % : 0,86-0,96) pour les légumes	Pas d'hétérogénéité, $p = 0,24$, 0,05 et 0,54

(Suite page suivante)

Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse	Commentaires
Kim et al. [60]	13 études prospectives, incluant 725 134 sujets, 5 720 et cancer du côlon	CCR : classe haute vs basse de consommation de folates RR = 0,92 (IC 95 % : 0,84–1,00)	Réduction de 2 % du risque de CCR (IC 95 % : 0–3 %) pour une consommation 100 µg/j de folates	Pas d'hétérogénéité, $p = 0,85$
Liu et al. [61]	Jusqu'en mai, 2009 13 études prospectives et de cohortes incluant 3 635 cas et 459 910 sujets	CCR : classe haute vs basse de consommation totale de graisses RR = 0,99 (IC 95 % : 0,89–1,09)	CCR : RR = 0,89 (IC 95 % : 0,77–1,03) chez l'homme et 1,09 (IC 95 % : 0,94–1,26) chez la femme	CCR : RR = 1,05 (IC 95 % : 0,91–1,22) pour les graisses animales et 0,96 (IC 95 % : 0,82–1,11) pour les graisses végétales
Alexander et al. [62]	20 études prospectives	CCR : classe haute vs basse de consommation de viande rouge RR = 1,16 (IC 95 % : 1,10–1,23)	Cancer colique : RR = 0,96 (IC 95 % : 0,82–1,13) Cancer rectal : RR = 1,07 (IC 95 % : 0,63–1,82)	CCR : par tranche de 30 g de viande cuisinée, RR = 1,07 (IC 95 % : 1,05–1,15) et RR = 1,05 (IC 95 % : 0,94–1,16) chez la femme et chaque ration hebdomadaire de viande rouge RR = 1,03 (IC 95 % : 1,01–1,05)
Larsson et al. [63]	Jusqu'en février 2010, 9 études	CRC : classe haute vs basse de consommation de vitamine B6 RR = 0,90 (IC 95 % : 0,75–1,07)	Le risque de CCR diminue de 49 % pour chaque augmentation de 100 pmol/ml dans le sang (RR à 0,51 ; IC 95 % : 0,38–0,69)	Hétérogénéité, $p = 0,01$
Rinaldi et al. [64]		CRC : IGF-I sérique RR = 1,07 (IC 95 % : 1,01–1,14) pour une augmentation d'une déviation standard du taux d'IGF-I		
Alexander et al. [65]	6 études de cohortes incluant 1 070 cas et un suivi de 1,5 million de personnes-année	CCR : classe haute vs basse de consommation de graisse RR = 1,04 (IC 95 % : 0,83–1,31)		Pas d'hétérogénéité, $p = 0,221$
Koushik et al. [66]	14 études incluant 756 217 sujets suivis de 6 à 20 ans avec 5 838 CCR	CCR : classe haute vs basse de consommation de fruits et légumes RR = 0,91 (IC 95 % : 0,82–1,0) ; pour les fruits, RR = 0,93 (IC 95 % : 0,85–1,02), et pour les légumes RR = 0,94 (IC 95 % : 0,86–1,02)	CRC : analyse multivariée RR = 0,90 (IC 95 % : 0,77–1,05) pour > 800 vs < 200 g/j de fruits et légumes, RR = 0,74 (IC 95 % : 0,57–0,95) pour le CCR distal et RR = 1,02 (IC 95 % : 0,8–1,27) pour le cancer du côlon proximal	

(Suite page suivante)

Références	Méthodes	Résultats principaux	Sous-analyse	Commentaires
Männistö et al. [67]	11 études incluant 7 885 cas et 702 647 sujets	CCR : classe haute vs basse de consommation de lycopesènes RR = 1,04 (IC 95 % : 0,84–1,00) Récurrence d'ACR : supplémentation en bêta-carotène, vitamines A, C, E et sélénium RR = 0,93 (IC 95 % : 0,8–1,1)	CC : RR = 1,00 (IC 95 % : 0,90–1,11) RC : RR = 0,85 (IC 95 % : 0,72–1,01)	
Bjelakovic et al. [68]	8 ECR incluant 17 620 sujets	CCR : classe haute vs basse de consommation de fibres, RR = 0,84 (IC 95 % : 0,77–0,92)		
Park et al. [69]	13 études de cohortes incluant 725 628 sujets suivis de 6 à 20 ans	CCR : classe haute vs basse de consommation de viande RR 0,96 (IC 95 % : 0,84–1,09) pour la viande blanche, et RR = 0,98 (IC 95 % : 0,80–1,19) pour le poisson et RR = 0,98 (IC 95 % : 0,80–1,18) pour la volaille ACR : classe haute vs basse de taux de sélénium sanguin, RR = 0,67 (IC 95 % : 0,55–0,81)		Hétérogénéité, $p = 0,05$, $I^2 = 48\%$
Xu et al. [70]	21 publications (16 cas-témoins et 5 études de cohortes)	CCR : comparé aux non-consommateurs, RR = 1,07 (IC 95 % : 0,89–1,30) pour une consommation de café > 1 400 g/j, RR = 1,28 (IC 95 % : 1,02–1,61) pour une consommation de thé > 900 g/j		Pas d'hétérogénéité, $p > 0,20$
Ou et al. [71]	Jusqu'en décembre 2011, 7 études dont 3 transversales, 0,81) 3 cohortes, 1 prospective	CCR : prise d'antioxydants vs pas d'antioxydants RR = 1,00 (IC 95 % : 0,88–1,13)		
Zhang et al. [72]	13 études de cohortes incluant 731 441 sujets suivis de 6 à 20 ans avec 5 604 CCR	CCR : classe haute vs basse de consommation de café RR = 0,91 (IC 95 % : 0,81–1,02)	CCR : RR = 0,93 (IC 95 % : 0,71–1,22) pour 4 études aux États-Unis, RR = 0,91 (IC 95 % : 0,76–1,10) et pour 5 études en Europe, RR = 0,83 (IC 95 % : 0,62–1,10).	
Papaioannou et al. [73]	12 études incluant 148 922 sujets	CCR : peu de prise de lactose et absence de lactase RR = 0,84 (IC 95 % : 0,73–0,97) CCR et calcium total : par tranche de 300 mg/j diminution du RR de 0,92 (IC 95 % : 0,89–0,95) CCR et supplémentation de calcium : par tranche de 300 mg/j diminution du RR de 0,91 (IC 95 % : 0,86–0,98)		Pour le supplémentation de calcium, $I^2 = 67\%$
Je et al. [74]	Jusqu'en juin 2008, 12 études de cohortes, incluant 646 848 sujets et 5 403 cas	CCR : classe basse/haute de méthionine alimentaire, RR de 0,99 (IC 95 % : 0,77–1,03) CC : RR = 0,77 (IC 95 % : 0,64–0,92) CR : RR = 0,88 (IC 95 % : 0,59–1,42)		
Szilagyi et al. [75]	8 études sur la prise de lactose			
Keum et al. [76]	Jusqu'en décembre 2013, 15 études et 12 305 cas (calcium total)			
Zhou et al. [77]	6 études et 8 839 cas (supplément en calcium)			
	8 études incluant 431 029 patients et 63 331 CCR			

(Suite page suivante)

Tableau 7 (suite)		Résultats principaux	Sous-analyse	Commentaires
Références	Méthodes			
Pham et al. [78]	17 études incluant 5 cohortes prospectives et 12 cas-témoins	CCR : classe basse/haute de poisson, RR de 1,03 (IC 95 % : 0,89–1,18) pour les cohortes et RR de 0,84 (IC 95 % : 0,75–0,94) pour les cas-témoins		
Wu et al. [79]	Jusqu'en mai 2011, 22 études de cohortes et 19 cas-témoins	CCR : classe basse/haute de poisson, RR de 0,88 (IC 95 % : 0,80–0,95), études de cohortes RR de 0,83 (IC 95 % : 0,72–0,95), études cas-témoins RR de 0,93 (IC 95 % : 0,86–1,01)		
Ferdirko et al. [80]	Jusqu'en mai 2010, 27 études de cohortes et 34 cas-témoins	CCR : consommation modérée (2 à 4 verres/jour) d'alcool RR de 1,21 (IC 95 % : 1,13–1,28), consommation élevée (> 4 verres/jour) RR de 1,52 (IC 95 % : 1,27–1,81) vs pas de prise d'alcool		
Smolinska et Paluszkiwicz [81]	22 études	Consommation > 50 g de viande rouge RR de CC : 1,21 (IC 95 % : 1,07–1,37) et RR de CR : 1,30 (IC 95 % : 0,90–1,89), consommation > 1 fois/jour RR de CC : 1,37 (IC 95 % : 1,09–1,71) et RR de CR 1,43 (IC 95 % : 1,24–1,64)		
Ma et al. [82] Kenedy [8]	Jusqu'en octobre 2010 27 études	CCR : classe basse/haute de vitamine D, RR de 0,88 (IC 95 % : 0,80–0,96) CCR : classe basse/haute de folates, RR de 0,85 (IC 95 % : 0,74–0,95) dans les études cas-témoins et RR de 0,92 (IC 95 % : 0,81–1,05) dans celles de cohortes		
Fife et al. [84]	Jusqu'en juillet 2008	ACR : supplémentation en folates, RR de 1,09 (IC 95 % : 0,0,93–1,28) si < 3 ans et RR de 1,35 (IC 95 % : 1,06–1,70) si > ans		
Zhu et al. [85]	8 études sur l'ail et 5 sur le persil	CCR : classe basse/haute d'ail, RR 1,06 (IC 95 % : 0,96–1,17) et pour le persil RR de 1,18 (IC 95 % : 1,02–1,05)		
Liu et al. [86]	15 études incluant 141 431 patients et 11 248 CCR	CCR : fréquence des repas > vs < 3/jour, RR de 1,17 (IC 95 % : 0,93–1,46) et ≥ 5 vs < 3/jour RR de 0,95 (IC 95 % : 0,81–1,47)		
Yan et al. [87] Li et al. [88]	10 études cas-témoins et 1 étude de cohortes incluant 4 311 CCR et 14 731 témoins de nationalité chinoise	CCR : classe basse/haute de consommation de soja, RR 1,58 (IC 95 % : 0,90–2,76) CCR : classe basse/haute d'alcool, RR de 1,58 (IC 95 % : 0,90–2,76)		Hétérogénéité, I ² = 95 %

Tableau 8 Méta-analyse du risque relatif de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) et traitement.			
Références	Méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Lytras et Nikolopoulos [89]	Jusqu'en juillet 2013, 40 études incluant 8 000 000 sujets	CCR : traitement par statines RR = 0,89 (95 % IC : 0,74–1,07) pour 8 essais randomisés, 0,91 (IC 95 % : 0,83–1,00) pour 13 études de cohortes et 0,92 (IC 95 % : 0,87–0,98) pour 19 études cas-témoins	
Liu et al. [90]	Jusqu'en juillet 2013 42 études (11 essais randomisés, 13 cohortes, 18 cas-témoins)	CCR : traitement par statines RR = 0,90 (IC 95 % : 0,86–0,95) et 0,96 (IC 95 % : 0,86–0,95) pour 11 essais randomisés, 0,89 (IC 95 % : 0,84–0,95) pour les études observationnelles	
Yang et al. [91]	Jusqu'en août 2012, 8 études (5 cohortes, 3 cas-témoins)	CCR : traitement par bisphosphonates RR = 0,89 (IC 95 % : 0,8–0,93) vs non-utilisateur	
Bonevas et al. [92]	Jusqu'en octobre 2012, 8 études (5 cohortes, 3 cas-témoins)	CCR : traitement par bisphosphonates RR = 0,85 (IC 95 % : 0,80–0,90) vs non-utilisateur	Effet dose-réponse Utilisateur à long terme RR = 0,73 (IC 95 % : 0,57–0,93) vs non-utilisateur
Ma et al. [93]	Jusqu'en octobre 2012, 6 études (2 cohortes, 4 cas-témoins)	CCR : traitement par bisphosphonates RR = 0,80 (IC 95 % : 0,75–0,85) vs non-utilisateur	Pas d'effet dose-réponse
Singh et al. [94]	Jusqu'en août 2012, 6 études incluant 392 106 sujets et 20 001 CCR	CCR : traitement par bisphosphonates RR = 0,85 (IC 95 % : 0,74–0,98) vs non-utilisateur	CCR : traitement par bisphosphonates chez l'homme RR = 0,84 (IC 95 % : 0,70–1,01) vs non-utilisateur
Thosani et al. [95]	4 études (1 cohortes, 3 cas-témoins), 108 197 sujets et 16 998 CCR	CCR : traitement par bisphosphonates RR = 0,71 (IC 95 % : 0,58–0,87) vs non-utilisateur	Effet dose-réponse Utilisateur < 3 ans vs ≥ 3 ans RR = 0,76 (IC 95 % : 0,68–0,85) vs RR = 0,78 (IC 95 % : 0,61–0,99)
Ye et al. [96]		CCR : traitement par acide acétylsalicylique RR = 0,74 (IC 95 % : 0,64–0,85) vs non-utilisateur	Pas d'effet dose-, durée- ou fréquence-réponse
Bossetti et al. [97]	18 études (7 cohortes, 11 cas-témoins)	CCR : traitement par estroprogestatif, RR = 0,81 (IC 95 % : 0,72–0,92) vs non-utilisateur	RR = 0,82 (IC 95 % : 0,69–0,97) pour 11 cas-témoins vs RR = 0,81 (IC 95 % : 0,75–0,89) pour 7 cohortes
Lin et al. [98]	20 études (4 essais contrôlés, 8 de cohortes et 8 cas-témoins)	CCR : traitement par estroprogestatif, RR = 0,74 (IC 95 % : 0,61–0,81) et traitement par estrogène, RR = 0,79 (IC 95 % : 0,69–0,91) vs non-utilisateur	Traitement par estrogène arrêté, RR = 0,86 (IC 95 % : 0,67–1,11) vs non-utilisateur
Ahn et al. [99]	Jusqu'en avril 2011, 5 études cas-témoins, incluant 120 091 sujets et 9 514 CCR	CCR : traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, RR = 1,08 (IC 95 % : 0,96–1,20) vs non-utilisateur	Pas d'effet de la durée, car si traitement > 1 an, RR = 1,09 (IC 95 % : 0,98–1,22) vs non-utilisateur

Tableau 9 Méta-analyse du risque relatif de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) et sédentarité.			
Références	Méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Cong et al. [100]	63 études incluant 4 324 462 sujets dont 27 231 cancers coliques et 13 813 cancers du rectum	CC : sédentarité, RR = 1,30 (IC 95 % : 1,22–1,39), CR : sédentarité, RR = 1,05 (IC 95 % : 0,98–1,13)	CC : RR = 1,46 (IC 95 % : 1,22–1,68) pour les études cas-témoins et 1,27 (IC 95 % : 1,18–1,36) pour les études de cohortes
Liu et al. [90]	21 études incluant 9 512 cancers proximaux et 8 171 cancers distaux issus de 9 études cas-témoins et 12 études de cohortes	CC : comparée aux sujets inactifs, l'activité physique active RR pour le cancer proximal = 0,73 (IC 95 % : 0,66–0,81) et 0,74 (IC 95 % : 0,68–0,80) pour le cancer distal	

Tableau 10 Résumé des méta-analyses du risque relatif de cancer (CCR) ou d'adénome colorectal (ACR) selon les différents facteurs.

Facteur de risque	Nombre	Méta-analyse significative (RR)	Méta-analyse non significative (RR)	Commentaires
Obésité et CCR	10	8 (1,2 à 1,9)	2 (une <i>borderline</i>)	Effet dose-réponse pour l'IMC (de +18 à +41 %), moins d'hétérogénéité pour le tour de taille ou le rapport taille/hanche, 5 unités d'IMC = +12 à 30 % de risque
Obésité et ACR	4	4 (1,2 à 1,5)	0	5 unités d'IMC = +19 à 47 % de risque
Diabète et CCR	8	8 (1,3 à 1,5)	1 (une <i>borderline</i>)	Augmentation du RR chez l'homme et la femme pour le côlon et le rectum
Traitement du diabète et CCR	6	5 (0,97 à 0,80)	1 (augmentation du risque de 61 % pour l'insulinothérapie)	RR diminué et significatif pour 2 méta-analyses pour la metformine, et hétérogénéité pour l'insuline
Traitement du diabète et ACR	1	1 (0,63)	0	RR diminué et significatif
Tabagisme et CCR	4	4 (1,3 à 1,6)	0	pour les utilisateurs de metformine
Tabagisme et ACR	4	4 (1,3 à 1,6)	0	Lien significatif plus marqué chez l'homme que chez la femme
Tabagisme et CCR	4	4 (1,3 à 1,6)	0	Effet dose-réponse
Tabagisme et ACR	0	0	0	
Helicobacter pylori et CCR	3	3 (1,4 à 1,5)	0	Pas d'hétérogénéité
Helicobacter pylori et ACR	1	1 (1,6)	0	Hétérogénéité
Diététique et CCR	35	15	20	Faible effet protecteur en général et facteur favorisant pour l'alcool
Diététique et ACR	6	2	4	Une méta-analyse protectrice et significative pour le sélénium
Traitement et CCR	12	1 insuline (1,6) 2 statines (0,9) 2 estroprogestatifs (0,8) 1 aspirine (0,8) 5 biphosphonates (0,9-0,7)	1 (pour magnésium, viande blanche ou volaille, folates et bêta-carotène) 1 (inhibiteurs de la pompe à protons)	
Sédentarité et CCR	2	2 (1,3)	0	

montré une faible protection (–11 %) du traitement par statines ou (–15 %) par estroprogestatif et une méta-analyse confirme la protection plus marquée de 26 % conférée par l'acétylsalicylique sans effet-dose ou fréquence de prise [95] ;

- les facteurs diététiques font l'objet de nombreuses méta-analyses (Tableau 7) dont il est difficile de faire une courte synthèse mais qui, pour le plus marquant, montrent un effet protecteur pour les fruits et légumes (–15 %) [53,66,69], produits laitiers (–10 %) [58,75] ou inconstante pour la consommation élevée de café (–15 %) [57,72,74] et favorisant (+20 %) pour les viandes rouges [62,81] ou la prise régulière d'alcool [80,88], mais avec une hétérogénéité pour la seconde méta-analyse ;
- la sédentarité est un facteur de cancer colique (+30 %), mais pas rectal [100], et l'activité physique protège aussi bien du cancer colique proximal que distal [101].

Conclusion

Au total, il existe de nombreux facteurs de risque environnementaux augmentant le RR de CCR. L'augmentation du risque est démontrée et significative pour l'obésité, le tabagisme et la présence d'*Helicobacter pylori*, de l'ordre de 50 %, alors que le facteur alcool est discuté. La protection conférée par les facteurs diététiques est faible et souvent discutable alors que celle attribuée aux traitements par biphosphonates, estroprogestatifs et metformine ou l'activité physique est de l'ordre de 20–30 % et concordante. Cela doit nous inciter à individualiser le risque de CCR afin d'isoler parmi les sujets classiquement classés dans le groupe à risque moyen, ceux qui du fait d'une obésité, d'un tabagisme, d'un diabète et de facteurs diététiques ont un risque absolu et cumulé comparable à ceux à risque élevé (6 à 10 %). Ces sujets relèvent vraisemblablement d'un dépistage par coloscopie préventive, ce qui devrait nous inciter à réviser les recommandations pour le dépistage et la prévention du CCR.

Liens d'intérêts : Le Pr Denis Heresbach a réalisé des missions ponctuelles d'expert auprès des laboratoires Norgine, Aptalis en 2010 et de la société MedPass, Norgine et Aptalis en 2011. Il a participé à un symposium organisé par Mauna-Kea Technology en 2010, Ella SA en 2011 et au Club francophone d'échoendoscopie (CFE) de 2012 avec le soutien de Wilson-Cook France.

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. Argumentaire. Service des recommandations professionnelles, Editor 2004, Anaes : Saint-Denis.
2. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45:842–51.
3. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1–33.
4. Heresbach D. Risque de néoplasie rectocolique en cas d'antécédent familial de carcinome ou d'adénome rectocolique. Faut-il revoir les recommandations de dépistage en 2014 ? *Acta Endosc* 2014 (in press).
5. Maruthur NM, Bolen S, Gudzone K, Brancati FL, Clark JM. Body mass index and colon cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:737–46.
6. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916
7. Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135: 647–54.
8. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2533–47.
9. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, et al. Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol* 2012;23:479–90.
10. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010;11:19–30.
11. Harriss DJ, Atkinson G, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, et al. C-CLEAR group. Lifestyle factors and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11:547–63.
12. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86: 556–65.
13. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13: 4199–206.
14. Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, Yoo JH, Patel VM, Harling L, et al. Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1175–85.
15. Omata F, Deshpande GA, Ohde S, Mine T, Fukui T. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013;482:136–46.
16. Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, Du Y, Cai QC, Gao J, Li Z. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142:762–72.
17. Hong S, Cai Q, Chen D, Zhu W, Huang W, Li H. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:523–31.
18. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;108:1934–47.

19. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 2012;14:1307–12.
20. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjarani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer* 2012;3:137–46.
21. Sun L, Yu S. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2012;57:1586–97.
22. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011;26:863–76.
23. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1911–21.
24. Krämer HU, Schöttker B, Raum E, Brenner H. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: meta-analysis on sex-specific differences. *Eur J Cancer* 2012;48:1269–82.
25. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1679–87.
26. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.
27. Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab* 2012;38:485–506.
28. Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:475–84.
29. Soranna D, Scotti L, Zamboni A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012;17:813–22.
30. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1576–85.
31. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323–8.
32. Wang L, Cai S, Teng Z, Zhao X, Chen X, Bai X. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013;8:180–5.
33. Hong JL, Meier CR, Sandler RS, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ* 2013;347:f5039.
34. Chen SW, Tsan YT, Chen JD, Hsieh HI, Lee CH, Lin HH, et al. Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of thiazolidinediones and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: a nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* 2013;36:369–75.
35. Boffetta P, Hazelton WD, Chen Y, Sinha R, Inoue M, Gao YT, et al. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Ann Oncol* 2012;23:1894–8.
36. Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:682–8.
37. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2406–15.
38. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765–78.
39. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:388–95.
40. Heikkilä K, Nyberg ST, Theorell T, Fransson EI, Alfredsson L, Björner JB, et al. Work Consortium. Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116,000 European men and women. *BMJ* 2013;346:f165.
41. Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, et al. A prospective study of duration of smoking cessation and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *Am J Epidemiol* 2013;178:84–100.
42. Anderson JC, Moezardalan K, Messina CR, Latreille M, Shaw RD. Smoking and the association of advanced colorectal neoplasia in an asymptomatic average risk population: analysis of exposure and anatomical location in men and women. *Dig Dis Sci* 2011;56:3616–23.
43. Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Lynch CF, Anderson KE, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by KRAS mutation status among older women. *Am J Gastroenterol* 2012;107:782–9.
44. Shin A, Hong CW, Sohn DK, Chang Kim B, Han KS, Chang HJ, et al. Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with advanced or multiple colorectal adenoma risks: a colonoscopy-based case-control study in Korea. *Am J Epidemiol* 2011;174:552–62.
45. Hong SN, Lee SM, Kim JH, Lee TY, Kim JH, Choe WH, et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2184–94.
46. Zhang Y, Gao C, Zhai JH. Meta-analysis on the relationship between colorectal cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009;30:73–7.
47. Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:875–82.
48. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter* 2006;11:75–80.
49. Wu Q, Yang ZP, Xu P, Gao LC, Fan DM. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:e352–64.
50. Qu X, Jin F, Hao Y, Zhu Z, Li H, Tang T, et al. Nonlinear association between magnesium intake and the risk of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:309–18.
51. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;108:1934–47.
52. Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br J Nutr* 2012;108:1550–6.
53. Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol* 2013;24:1079–87.
54. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Green tea and incidence of colorectal cancer: evidence from prospective cohort studies. *Nutr Cancer* 2012;64:1143–52.
55. Chen GC, Pang Z, Liu QF. Magnesium intake and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1182–6.

56. Wark PA, Lau R, Norat T, Kampman E. Magnesium intake and colorectal tumor risk: a case-control study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:622–31.
57. Li G, Ma D, Zhang Y, Zheng W, Wang P. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013;162:346–57.
58. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2012;23:37–45.
59. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology* 2011;141:106–18.
60. Kim DH, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Colditz GA, Freudenheim JL, et al. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21:1919–30.
61. Liu L, Zhuang W, Wang RQ, Mukherjee R, Xiao SM, Chen Z, et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2011;50:173–84.
62. Alexander DD, Miller AJ, Cushing CA, Lowe KA. Processed meat and colorectal cancer: a quantitative review of prospective epidemiologic studies. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:328–41.
63. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010;303:1077–83.
64. Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2010;126:1702–15.
65. Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Scieurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1402–9.
66. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1471–83.
67. Männistö S, Yaun SS, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007;165:246–55.
68. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Glud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;242:281–91.
69. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294:2849–57.
70. Xu B, Sun J, Sun Y, Huang L, Tang Y, Yuan Y. No evidence of decreased risk of colorectal adenomas with white meat, poultry, and fish intake: a meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol* 2013;23:215–22.
71. Ou Y, Jiang B, Wang X, Ma W, Guo J. Selenium and colorectal adenomas risk: a meta-analysis. *Nutr Cancer* 2012;64:1153–9.
72. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:771–83.
73. Papaioannou D, Cooper KL, Carroll C, Hind D, Squires H, Tappenden P, et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011;13:1085–99.
74. Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2009;124:1662–8.
75. Szilagyi A, Nathwani U, Vinokuroff C, Correa JA, Shrier I. Evaluation of relationships among national colorectal cancer mortality rates, genetic lactase non-persistence status, and per capita yearly milk and milk product consumption. *Nutr Cancer* 2006;55:2:151–6.
76. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014 (in press).
77. Zhou ZY, Wan XY, Cao JW. Dietary methionine intake and risk of incident colorectal cancer: a meta-analysis of 8 prospective studies involving 431,029 participants. *PLoS One* 2013;8:e83588.
78. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:935–41.
79. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012;125:551–9.
80. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958–72.
81. Smolinska K, Paluszkiwicz P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2010;6:605–10.
82. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775–82.
83. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011;35:2–10.
84. Fife J, Raniga S, Hider PN, Frizelle FA. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011;13:132–7.
85. Zhu B, Zou L, Qi L, Zhong R, Miao X. Allium Vegetables and Garlic Supplements do Not Reduce Risk of Colorectal Cancer, Based on Meta-analysis of Prospective Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 pii:S1542-3565(14)00451-0.
86. Liu Y, Tang W, Zhai L, Yang S, Wu J, Xie L, et al. Meta-analysis: eating frequency and risk of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014;35:3617–25.
87. Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:148–58.
88. Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e18776.
89. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas. Statins and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:1858–70.
90. Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control* 2014;25:237–49.
91. Yang G, Hu H, Zeng R, Huang J. Oral bisphosphonates and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:741–8.
92. Bonovas S, Nikolopoulos G, Bago P. Bisphosphonate use and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:329–37.
93. Ma J, Gao S, Ni X, Chen F, Liu X, Xie H, et al. Exposure to bisphosphonates and risk of colorectal cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:320–8.

94. Singh S, Singh AG, Murad MH, Limburg PJ. Bisphosphonates are associated with reduced risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:232–9.
95. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, Nugent Z, Jimenez C, Singh H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:623–30.
96. Ye X, Fu J, Yang Y, Chen S. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One* 2013;8:e57578.
97. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489–98.
98. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012;130:419–30.
99. Ahn JS, Park SM, Eom CS, Kim S, Myung SK. Use of Proton Pump Inhibitor and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Korean J Fam Med* 2012;33:272–9.
100. Cong YJ, Gan Y, Sun HL, Deng J, Cao SY, Xu X, et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Cancer* 2014;110:817–26.
101. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1548–61.