

Risque moyen ou élevé de cancer colorectal : comment classer en 2014 ? Faut-il changer le paradigme ?

At Medium or High Risk of Colorectal Cancer: How Should It Be Classified in 2014? Does the Paradigm Need Changing?

D. Heresbach · P. Pienkowski

© Lavoisier SAS 2014

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. En dehors des rares prédispositions génétiques, les autres sujets étaient classés dans la catégorie à risque « moyen » de CCR. Ces deux situations ont progressivement fait l'objet de recommandations et d'un suivi très spécifique [1–3]. Il reste cependant plusieurs situations où le risque de CCR est augmenté et qui doivent être précisées par rapport aux anciennes recommandations de 2004 [4].

Recommandations actuelles

Ne sont pas considérés ici les patients ayant des antécédents personnels de CCR qui font l'objet d'une surveillance spécifique, ceux porteurs d'une colite inflammatoire ainsi que les patients avec antécédents personnels de polypes (qu'il s'agisse de polyadénomes, de polypes hyperplasiques ou de polypes festonnés) pour lesquels les recommandations ont été actualisées en 2013 [1]. Les individus naïfs à risque élevé de CCR devant bénéficier d'une coloscopie initiale sont actuellement ceux ayant des antécédents familiaux de carcinome ou d'adénome rectocolique, mais le risque est hétérogène chez les autres sujets dits à risque moyen.

Recommandations françaises

Depuis 2007, les données concernant l'augmentation du risque de CCR et d'adénome « avancé » chez les parents au premier degré de personnes atteintes de CCR ou d'adénome ont été confirmées et enrichies, sans déboucher sur des modifications majeures du dépistage actuellement proposé. Les enquêtes diligentées par la SFED « deux jours ou une semaine en endoscopie digestive » montrent que 20 % des coloscopies sont réalisées chaque année en France pour cette indication.

Les recommandations françaises de 2004 [4] conseillent une coloscopie de dépistage : en cas d'antécédent familial de CCR, soit un cas au premier degré avant 60 ans, soit plusieurs cas au premier degré quel que soit l'âge. En cas d'antécédent familial de CCR chez un apparenté au premier degré après 60 ans, le risque est supérieur à celui de la population générale, mais aucune recommandation claire n'est formulée. En cas d'antécédent familial au deuxième degré (grands-parents, oncles et tantes), les données insuffisantes de la littérature ne permettent pas de conclure sur les modalités de détection ou de surveillance. Une coloscopie de détection est également recommandée en cas d'antécédent familial au premier degré d'adénome colique avant 60 ans. Dans tous les cas, la surveillance doit débuter à l'âge de 45 ans ou cinq ans avant l'âge du diagnostic du cancer ou de l'adénome chez le cas index.

Ces recommandations sont toujours d'actualité en 2013 avec un âge limite pour le cas index porté de 60 à 65 ans [5]. Elles laissent sans réponse claire la situation des personnes ayant soit des antécédents de CCR ou de polyadénomes après 60/65 ans et celles ayant un ou plusieurs antécédents de CCR au deuxième degré. En cas d'antécédents au premier degré, le risque n'est pas individualisé et quantifié en fonction du nombre de cas dans la famille.

Les patients atteints d'acromégalie sont aussi à risque élevé de CCR et doivent bénéficier d'une coloscopie de détection dès le diagnostic établi. La surveillance ultérieure

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

P. Pienkowski
Clinique du Pont-de-Chaume, 330, avenue Marcel-Unal,
F-82017 Montauban, France

dépend du résultat de la première coloscopie ; en cas de néoplasie, elle est identique à celle de la population à risque élevé de CCR sans acromégalie.

Recommandations américaines

Les premières recommandations américaines ont été établies en 1997 [6], validées la même année par l'American Cancer Society (ACS), elles ont été actualisées cinq ans après par l'American Gastroenterological Association et l'US Multi-society Task Force [7] puis en 2008 [8]. L'American Collège of Gastroenterology a publié ses propres recommandations en 2000 [9], actualisées en 2008 [10].

Ces recommandations sont fondées sur les niveaux de risque observés chez les apparentés de CCR. Les antécédents familiaux de CCR et d'adénome augmentent le risque d'être atteint d'un CCR. Le risque de CCR est plus important chez les apparentés d'une personne atteinte de cancer du côlon (risque relatif [RR] à 2,4) que de cancer du rectum (RR à 1,9). Le risque familial de CCR varie considérablement selon le degré de parenté, le nombre de patients atteints et l'âge de survenue [11].

Les recommandations américaines sont très proches des recommandations françaises, notamment en cas d'antécédents familiaux de CCR au premier degré avant 60 ans. En cas d'antécédent après 60 ans ou d'antécédents multiples au deuxième degré, la stratégie rejoint celle des individus à risque moyen, mais avec un primodépistage dès 40 ans. En cas d'antécédent unique au deuxième ou troisième degré (cousin germain), la stratégie est celle de la population à risque moyen. Les recommandations américaines les plus récentes [12] proposent une coloscopie en cas d'antécédents de CCR chez un apparenté au premier mais aussi au deuxième degré et à partir de 50 ans en cas d'antécédent familial au premier degré d'adénome avancé.

En raison d'un risque accru de CCR chez les femmes ayant un antécédent de cancer de l'endomètre (en dehors de tout syndrome HNPCC), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande une coloscopie lors du diagnostic puis tous les cinq ans ensuite si elle est normale [13], mais ces recommandations sont peu suivies [14]. Les données sont plus discordantes pour les autres cancers gynécologiques, notamment le cancer du sein et celui de l'ovaire pour lesquels il ne semble pas exister de recommandation claire.

Recommandations australiennes [15]

La limite pour les antécédents familiaux de CCR est fixée à 55 ans ; lorsque le cas index est supérieur, le risque rejoint celui de la population standard. La classification repose sur trois catégories ; la catégorie 2 « à risque modérément élevé » correspond aux individus ayant soit un antécédent familial

au premier degré de CCR avant 55 ans, soit deux antécédents au premier degré (ou un au premier degré et un au deuxième degré du même côté, maternel ou paternel) quel que soit l'âge.

Facteurs de risque par antécédents familiaux de néoplasie rectocolique

Evidence based medicine

Ces attitudes sont discutées du fait de récentes méta-analyses [16–21] ou d'études en population [22,23] qui ont défini ce risque en fonction de la mosaïque d'antécédents familiaux au premier ou deuxième degré ou de la nature de l'antécédent (CCR ou adénome). Ainsi, en cas d'antécédent de CCR, le risque est multiplié par 2 quel que soit l'âge du cas index unique au premier degré ou multiple aux autres degrés. Les résultats montrent également que le risque de CCR est multiplié par 2 quel que soit l'âge de survenue (avant ou après 60 ans) lorsque l'antécédent d'adénome ou d'adénome avancé est au premier degré. Le risque d'adénome est multiplié par 1,5 à 2 en cas d'antécédent de CCR au premier degré, alors que le risque d'adénome avancé ou de CCR est multiplié par 1,5 lorsque l'antécédent d'adénome est au premier degré (Tableau 1).

L'acceptabilité et la participation au dépistage des apparentés au premier degré est multipliée par 2 [24–26] par rapport aux sujets sans facteur de risque, mais elle varie selon les études : 28 % [27], 55 % [28] ou 66 % [29] à 69 % [30] des apparentés à un sujet atteint de CCR acceptaient un dépistage par coloscopie. L'adhésion au dépistage ne dépend pas de l'examen dépistage proposé, car dans une méta-analyse récente [31], ce taux d'acceptabilité était de 25 % (IC 95 % : 12–38) pour un test fécal et de 40 % (IC 95 % : 26–54) pour une coloscopie.

Le rythme de surveillance en cas d'antécédent familial de néoplasie colorectale est actuellement quinquennal en l'absence d'adénome [1] mais a été adopté par analogie avec les autres indications de surveillance. Cependant, l'indication de coloscopie pour antécédent familial de CCR ou d'adénome avancé n'est jamais isolée chez un sujet avec polypectomie pour adénome comme un facteur de risque indépendant de récurrence des adénomes [32] ou de CCR d'intervalle [33]. Depuis, nous disposons de données susceptibles de modifier ce rythme, car des études ont montré que la coloscopie était protectrice pendant dix ans sous réserve d'un examen de bonne qualité. En particulier, les études de Brenner et al., transversales [34,35] sur des données d'interrogatoire et cas-témoins sur des analyses de compte rendu médical [36], toutes les trois réalisées en population générale, montrent que la protection conférée par la coloscopie pendant dix ans est forte pour le côlon gauche

Tableau 1 Étude du risque de cancer colorectal (CCR) ou d'adénome (ACR) en cas d'antécédent familial de CCR ou d'ACR.			
Auteurs [réf]	Type d'étude	Facteur de risque analysé	Risque relatif de CCR ou d'ACR (IC 95 %)
Wilschut et al. [18]	Méta-analyse	CCR au 1 ^{er} degré	Risque d'ACR 1,7 (1,4–3,5)
Baglietto et al. [16]	Méta-analyse	CCR au 1 ^{er} degré	Risque de CCR 2,26 (1,86–2,73)
		CCR ≥ 1 apparenté	Risque de CCR 2,15 (1,74–2,65)
		Risque chez un apparenté d'un cas index de CCR	Risque de CCR 2,81 (2,05–3,85)
Butterworth et al. [17]	Méta-analyse	CCR 1 ^{er} degré	Risque de CCR 2,24 (2,06–2,43)
		CCR ≥ 2 × 1 ^{er} degré	Risque de CCR 3,97 (2,60–6,06)
		CCR 2 ^e degré	Risque de CCR 1,73 (1,02–2,94)
		CCR ≥ 1 apparenté	Risque de CCR 1,75 (1,44–2,12)
Johns et Houlston [20]	Méta-analyse	CCR 1 ^{er} degré	Risque de CCR 2,25 (2,0–2,53)
		ACR 1 ^{er} degré	Risque de CCR 1,99 (1,55–2,55)
Tuohy et al. [23]	Étude en population	ACR au 2 ^e degré	Risque de CCR 1,35 (1,25–1,46)
		ACR au 2 ^e degré	Risque de CCR 1,15 (1,07–1,23)
		ACR avancé au 1 ^{er} degré	Risque de CCR 1,68 (1,29–2,18)
Taylor et al. [22]	Étude de cohorte	CCR 1 ^{er} degré	Risque de CCR 2,05 (1,96–2,14)
		1 CCR 2 ^e degré, 2 CCR 3 ^e degré	Risque de CCR 1,33 (1,13–1,55)
		2 CCR 2 ^e degré	Risque de CCR 1,20 (1,05–1,38)
Wilschut et al. [18]	Méta-analyse	CCR au 1 ^{er} degré	Risque de ACR 1,7 (1,4–3,5)
Tuohy et al. [23]	Étude en population	ACR au 1 ^{er} degré	Risque de ACR 1,33 (1,26–1,40)
		ACR au 2 ^e degré	Risque de ACR 1,09 (1,05–1,20)
		ACR au 3 ^e degré	Risque de ACR 1,09 (1,06–1,12)
		ACR avancé au 1 ^{er} degré	Risque de ACR avancé 1,65 (1,28–2,14)

(70 à 90 %) mais également pour le côlon droit (78 %) en particulier après coloscopie négative [37].

Au total, le facteur familial est responsable d'une augmentation significative du risque de CCR (RR à 2) en cas d'antécédent familial au premier degré de CCR quel que soit l'âge de survenue et en cas d'antécédent aux autres degrés mais multiple de CCR. Le risque d'adénome est significatif mais plus faible (RR à 1,5) en cas d'antécédent familial au premier degré d'adénome.

Facteurs de risque « environnementaux »

De nombreux facteurs de risque ont été étudiés depuis dix ans et ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses qui permettent de mieux profiler ces sujets à risque élevé. Parmi les 94 méta-analyses [38–132] publiées entre 2004 et 2013, les facteurs de risque significatifs sont :

- **L'âge** dans les deux sexes est un facteur de risque de CCR et de néoplasie avancée ;
- **L'obésité**, facteur de risque de CCR plus marqué chez l'homme que chez la femme, qui augmente également le risque d'ACR avec un RR de 1,2 et 1,4 ;

- le **diabète** 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 ;
- le **tabagisme** présent ou passé augmente le risque de CCR comme celui d'ACR, surtout pour les gros fumeurs (≥ 20 paquets-année) ;
- **l'infection par *Helicobacter pylori*** 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 de résultats ;
- **la diététique** impacte ce risque 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 ; les autres aliments étudiés dans ces méta-analyses (magnésium, acide gras n-3, folate, vitamine B6, antioxydant et bêta-carotène) n'ont pas d'impact sur le risque de CCR ou d'ACR. Ces facteurs diététiques ne peuvent toutefois pas servir de critères de sélection pour définir des populations devant faire l'objet d'un dépistage ;
- **certaines traitements médicamenteux** ont un impact sur le risque de CCR [121–132], mais en dehors de résultats contradictoires pour l'insulinothérapie, les traitements par

biphosphonates, statines, aspirine ou estroprogestatifs sont décrits comme significativement mais modérément ($\times 0,8$ à $0,9$) protecteurs.

Au total, les facteurs environnementaux sont responsables d'une augmentation significative mais modérée du risque de CCR (RR entre 1,2 et 1,8) ; les résultats sont résumés dans le Tableau 2.

Appréciation du risque individuel : description et utilisation de scores de risque

Le risque de cancer ou d'adénome colorectal doit être individualisé et ne peut être simplement classé en trois catégories dites à risque moyen, élevé ou très élevé (Fig. 1), mais doit faire l'objet d'une appréciation individuelle « sur mesure »

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 (1 borderline)	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 (1 borderline)	Augmentation du RR chez l'homme et la femme pour le côlon et le rectum
Diabète et ACR	0	0	0	
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 pour les utilisateurs de metformine
Tabagisme et CCR	4	4 (1,3 à 1,6)	0	Lien significatif plus marqué chez l'homme que chez la femme Effet dose-réponse
Tabagisme et ACR	0	1 (1,5 à 1,8)	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	
Diététique et CCR	35	15 produit laitier (0,8), café (0,8), fibre et crucifère (0,8), fruit ou légumes (0,8 à 0,9), viandes rouges chez l'homme (1,2), calcium (0,9), poisson (0,9), Alcool (1,3 à 1,5)	20 (pour magnésium, café, thé, acide gras n-, soja, folate, vitamine B6, méthinine, bêta-carotène ou antioxydant, persil-ail, nombre de repas)	Faible effet protecteur en général et facteur favorisant pour l'alcool
Diététique et ACR	6	2 pour sélénium (0,7) et les céréales de blé (0,91)	4 (pour magnésium, viande blanche ou volaille, folates et bêta-carotène)	Une méta-analyse protectrice et significative pour le sélénium
Traitement et CCR	12	11 dont 1 insuline (1,6), 2 statines (0,9), 2 estroprogestatifs (0,8), 1 aspirine (0,75), 5 biphosphonates (0,7)	1 (inhibiteurs de la pompe à protons)	

au mieux à l'aide de scores validés. Ceux-ci ont été définis et évalués dans des études [133–141] en population dont huit [134–141] avec une cohorte de construction et une deuxième cohorte de validation du score. Ils ont permis d'établir un score corrélé au risque d'adénome ou de néoplasie avancée. Selon le score, 6 à 9 variables étaient prises en considération parmi les critères suivants ; âge (40–49 ans = 0, 50–54 ans = 1, 55–59 ans = 2, 60–66 ans = 3), antécédent familial (aucun = 0, CCR au premier degré \geq 60 ans = 1, CCR au premier degré $<$ 60 ans = 2, 2 ATCD CCR au premier degré = 2), sexe (femme = 0, homme = 2), tabagisme (aucun = 0, $<$ 10 paquets-année = 0, 10–19 paquets-année = 1, \geq 20 paquets-année = 2), IMC ($<$ 25 = 0, 25–29 = 0, \geq 30 = 1 si homme, 0 si femme), diabète (non = 0, oui = 1), consommation légume vert (régulier = 0, occasionnel = 1), consommation d'aliment frit (occasionnel = 0, régulier = 1), consommation de viande blanche, poisson ou volaille (occasionnel = 1, régulier = 0), consommation d'alcool (régulier = 1, occasionnel = 0), consommation de viande rouge (régulier = 2, occasionnel = 0), consommation d'AINS, et antécédent de coloscopie, antécédent personnel de polype.

Ces scores ont été établis et validés de façon suivante :

- dans la première étude de 2006, les deux cohortes de construction et de validation incluait respectivement 1 512 et 1 493 sujets [134]. Le score était établi par un point entre 0 et 3 attribué pour trois variables. Le risque de néoplasie avancée (carcinome ou adénome avancé) variait de 2,5 à 6,9 % si le score dans la cohorte de validation était entre 0 et 3 ou variait de 3,9 à 9,7 % (Tableau 3) si le score était de 4 à 6 ;
- dans la deuxième étude de 2007, il n'existait qu'une seule cohorte pour la construction du score, et le pourcentage

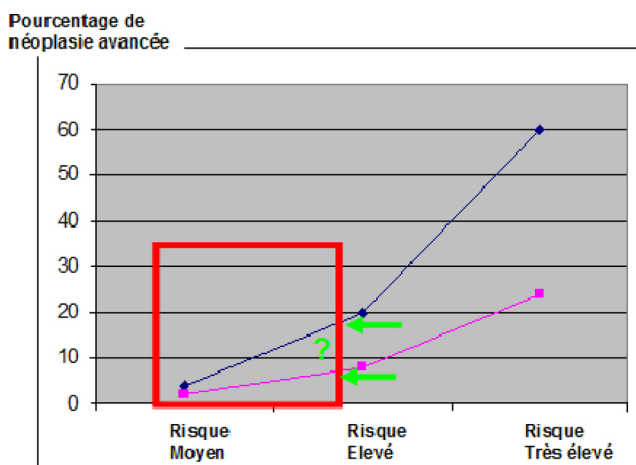


Fig. 1 Risque de néoplasie avancée dans les groupes dits à risque moyen ou élevé de CCR

estimé était comparé à celui observé dans le même groupe ; cependant, la cohorte n'incluait que des hommes, et c'est le risque uniquement de CCR qui était déterminé [135] ;

- dans l'étude japonaise, les deux cohortes de construction et de validation incluait respectivement 28 115 et 18 256 sujets. Cependant, la cohorte n'incluait que des hommes, et c'est le risque uniquement de CCR qui était déterminé [136] ;
- dans l'étude de l'Asie-Pacifique, les deux cohortes de construction et de validation incluait respectivement 860 et 1 892 sujets [137]. Le score était établi par un point entre 0 et 3 attribué pour quatre variables. Le risque de néoplasie avancée variait de 0 à 6,8 % si le score dans la cohorte de validation était entre 0 et 3 ou variait de 7 à 20 % (Tableau 3) si le score était de 4 à 7 ;
- dans l'étude européenne réalisée en Allemagne, les deux cohortes étaient de 7 891 et 3 519 sujets [138]. Ce score était établi par un coefficient attribué pour neuf variables et non modélisé. Le risque de néoplasie avancée variait de 4,9 à 18,9 % si le score dans la cohorte de validation était entre inférieur à 355 et supérieur à 525 (score non modélisé). Cependant, les patients n'étaient pas tous naïfs de coloscopie, et dans les deux cohortes, 20 % des sujets avaient des antécédents de coloscopie. En outre, 14 % des sujets des deux cohortes avaient un ou plusieurs antécédents familiaux de CCR ;
- dans l'étude européenne réalisée en Pologne, les deux cohortes étaient de 17 979 et 17 939 sujets [139]. Ce score était établi par un point entre 0 et 3 attribué pour six variables. Le risque de néoplasie avancée variait de 1,3 à 4,6 % si le score dans la cohorte de validation était entre 0 et 3 ou variait de 6,1 à 19,1 % (Tableau 2) si le score était de 3 à 8. Cependant, 19 % des sujets des deux cohortes avaient un ou plusieurs antécédents familiaux de CCR ;
- dans l'étude chinoise de Shanghai, les deux cohortes étaient de 5 229 et 2 312 sujets [140]. Ce score était établi par un point entre 0 et 3 attribué pour huit variables. Le risque de néoplasie avancée était égal à 2,6 et 10 % si le score dans la cohorte de validation était respectivement entre 0 et 3 ou supérieur à 3. Aucun sujet n'avait d'antécédent familial de CCR ou personnel de coloscopie de moins de cinq ans ;
- dans l'étude chinoise de Hong Kong, les deux cohortes étaient de 5 220 et 3 220 sujets [141]. Ce score était établi par un point entre 0 et 3 attribué pour six variables. Le risque de néoplasie avancée variait de 2,8 à 4,5 % si le score dans la cohorte de validation était entre 0 et 3 ou variait de 6,3 à 33 % si le score était de 3 à 6. Cependant, 14 % des sujets des deux cohortes avaient un ou plusieurs antécédents familiaux de CCR.

La qualité et la pertinence des scores ont été très récemment discutées [142,143], et nous pouvons conclure que :

- le score idéal est établi à partir d'une première cohorte et validé dans une seconde cohorte ;
- le score idéal est établi dans deux cohortes de sujets à risque moyen des deux sexes représentant le sex-ratio de la population générale excluant les scores établis dans des populations unisexes ;
- le score idéal est établi dans deux cohortes de sujets à risque moyen sans antécédent familial, ceux-ci relevant d'une stratégie spécifique, mais on peut également accepter le postulat inverse à condition d'utiliser un score qui intègre cette variable ;
- le score idéal doit intégrer les facteurs environnementaux, en particulier le tabagisme, la consommation d'alcool et la diététique ;
- le score détermine le risque de néoplasie avancée (adénome et carcinome) accessible au traitement endoscopique et non pas simplement celui de CCR.

Au total, ces résultats (Tableau 3) montrent que le risque individuel de néoplasie avancée est supérieur à 5 % en cas de score de risque supérieur ou égal à 4 pour les scores modélisés. Dans les autres cas, chez les sujets avec un score inférieur ou égal à 3, le risque de néoplasie est très faible.

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 pour individualiser le risque de CCR et la méthode de dépistage utilisée, en particulier la coloscopie de prévention. Faut-il également faire une coloscopie à tout apparenté au premier degré d'un sujet atteint de CCR ou d'adénome quel que soit l'âge de survenue ? L'augmentation du risque est prouvée et significative, mais certes moindre que celle conférée par un antécédent de CCR avant 60 ans. Pour autant, les opposants d'un tel dépistage confondent dans leur argumentaire la faisabilité et le coût en sachant que cette discussion n'existe pas dans les pays où le dépistage ou la prévention par coloscopie une ou deux fois entre 50 et 80 ans est une stratégie optionnelle. Enfin, qui peut juger si un risque multiplié par 3 ou 4 nécessite plus de prévention qu'un risque multiplié par 1,5 à 2. Ces éléments et certainement des variables confondantes plaident pour une évaluation individualisée et « scorée » du risque de néoplasie colorectale. Il est donc souhaitable de réviser et de redéfinir le groupe à risque élevé de CCR qui en France doit bénéficier d'une coloscopie de dépistage de première ligne.

Score (0) ^a	Risque de néoplasie avancée (%) Lin et al. [134]	Risque de CCR (%) Driver et al. [135]	Risque de CCR (%) Ma et al. [136]	Risque de néoplasie avancée (%) Yeoh et al. [137]	Risque de néoplasie avancée (%) Tao et al. [138]	Risque de néoplasie avancée (%) Kaminski et al. [139]	Risque de néoplasie avancée (%) Cai et al. [140]	Risque de néoplasie avancée (%) Wong et al. [141]
0 (< 355)	3	1	0,3	0	4,9	1,32	0,8	3,8
1 (355 < x < 409)	3	1	0,5	0,3	9,2	4,21	0,6	3,8
2 (409 < x < 471)	3	1	0,7	1,5	10,1	4,57	2,6	3,8
3 (472 x < 525)	3	1	0,9	6,8	14,6	6,14	3,7	9
4 (> 526)	6	3	1,3	7,0	18,9	7,74	3,3	9
5	6	3	1,8	8,9	Non applicable	11,27	8,4	9
6	6	3	2,4	20,0	Non applicable	13,66	11,7	9
≥ 7	Non applicable	Non applicable	7,4	Non applicable	Non applicable	19,12	18,2	Non applicable

^a Score allemand, les scores polonais, chinois et de Hong Kong sont modélisés alors que celui allemand est directement issu de la régression logistique.

En pratique, une coloscopie de prévention et de dépistage de première intention pourrait être proposée en cas :

- **d'antécédent familial de CCR :**
 - antécédent(s) unique ou multiples au premier degré quel que soit l'âge ;
 - antécédents multiples au deuxième ou troisième degré quels que soient les âges de survenue ;
- **d'antécédent familial d'adénome :**
 - antécédent(s) unique ou multiples au premier degré quels que soient les âges de survenue ;
- **de risque individuel de néoplasie avancée supérieur à 5 % :**
 - les trois scores candidats (polonais, chinois et de Hong Kong) procurent tous des conclusions identiques avec un risque de néoplasie avancée entre 5 et 10 % pour un score supérieur ou égal à 4 et de plus de 10 % pour un score supérieur ou égal à 5 (Fig. 2).

Il apparaît nécessaire de modifier le paradigme du classement des catégories à risque de CCR et le délai de surveillance. L'intégration de scores dans l'évaluation du risque semble préférable, car dans la vie quotidienne, les facteurs environnementaux interviennent chez des sujets jusqu'alors étiquetés à risque moyen de CCR. Les trois scores candidats procurent tous des conclusions identiques avec un risque de néoplasies avancées entre 5 et 10 % pour un score supérieur ou égal à 4 et de plus de 10 % pour un score supérieur ou égal à 5 (Fig. 2). Dans les autres cas, avec un score inférieur ou égal à 3 ne relevant pas par ailleurs d'une surveillance spécifique (suivi après polypectomie, maladie inflammatoire chronique de l'intestin), un retour au dépistage organisé (présent ou à venir) peut être proposé.

Liens d'intérêts : D. Heresbach et P. Pienkowski déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

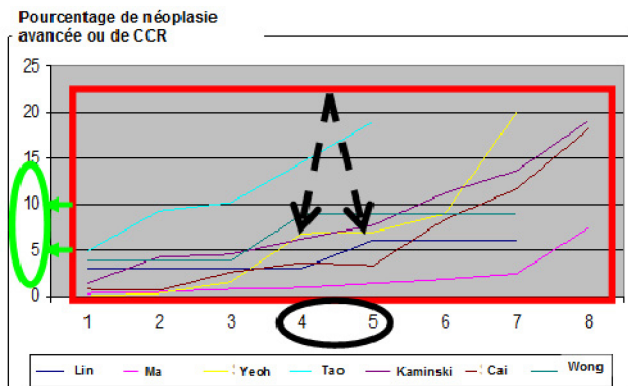


Fig. 2 Risque de néoplasie avancée ou de CCR selon le score individuel dans le groupe dit à risque moyen de CCR

Références

1. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1695396/fr/quand-faut-il-faire-une-coloscopie-de-contrôle-après-une-polypectomie
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, 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. Recommandation pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population, avril 2004 Service des recommandations professionnelles de l'Anaes. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_endoscopie_digestive_2004.pdf
5. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), juin 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623732/en/dépistage-et-prévention-du-cancer-colorectal
6. Winawer S, Fletcher R, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594–642.
7. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544–60.
8. Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570–95.
9. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868–77.
10. Rex D, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739–50.
11. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992–3003.
12. Burt RW, Cannon JA, David DS, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, et al. NCCM guidelines. Version 1.2013; colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1538–75.
13. Oncology (Williston Park). NCCN Practice guidelines for colorectal cancer. 2000;14:203–12.
14. Singh MM, Singh E, Miller H, Strum WB, Coyle W. Colorectal cancer screening in women with endometrial cancer: are we following the guidelines? *J Gastrointest Canc* 2012;43:190–5.
15. Australian Government, National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer. <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp106>.
16. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;59:114–24.
17. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216–27.

18. Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD, Boer R, Looman CW, van Ballegooijen M. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010;21:2287–93.
19. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:703–9.
20. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992–3003.
21. Austin GL, Goldstein JI, Peters SL, Ahnen DJ. Are colorectal cancer screening recommendations for first-degree relatives of patients with adenomas too aggressive? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:308–13.
22. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010;138:877–85.
23. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt R, Samadder NJ. Risk of Colorectal Cancer and Adenomas in the Families of Patients With Adenomas A Population-Based Study in Utah. *Cancer* 2014;120:35–42.
24. Townsend JS, Steele CB, Richardson LC, Stewart SL. Health behaviors and cancer screening among Californians with a family history of cancer. *Genet Med* 2013;15:212–21.
25. Zlot AI, Silvey K, Newell N, Coates RJ, Leman R. Family history of colorectal cancer: clinicians' preventive recommendations and patient behavior. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E21.
26. Mack LA, Cook LS, Temple WJ, Carlson LE, Hilsden RJ, Paolucci EO. Colorectal cancer screening among first-degree relatives of colorectal cancer patients: benefits and barriers. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2092–100.
27. Gimeno García AZ, Quintero E, Nicolás Pérez D, Hernández M, Jiménez-Sosa A. Colorectal cancer screening in first-degree relatives of colorectal cancer: participation, knowledge, and barriers against screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1165–71.
28. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S, ANGH Group. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1086–92.
29. Delgado-Plasencia L, López-Tomasetti-Fernández E, Hernández-Morales A, Torres-Monzón E, González-Hermoso F. Willingness to undergo colorectal cancer screening in first-degree relatives of hospitalized patients with colorectal cancer. *J Med Screen* 2009;16:33–8.
30. Courtney RJ, Paul CL, Carey ML, Sanson-Fisher RW, Macrae FA, D'Este C, et al. A population-based cross-sectional study of colorectal cancer screening practices of first-degree relatives of colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2013;13:13.
31. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Keogh L, Flander LB, Hopper JL, et al. Screening participation predictors for people at familial risk of colorectal cancer: a systematic review. *Am J Prev Med* 2013;44:496–506.
32. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;136:832–41.
33. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795–803.
34. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154:22–30.
35. Brenner H, Chang-Claude J, Rickert A, Seiler CM, Hoffmeister M. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2012;30:2969–76.
36. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014;146:709–17.
37. Lakoff J, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1117–21.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, et al. 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.
43. 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.
44. Harriss DJ, Atkinson G, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11:547–63.
45. 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.
46. 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.
47. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13:4199–206.
48. 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;48:136–46.
49. Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, Du Y, Cai QC, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142:762–72.
50. 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.
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. 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.
53. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjafari M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer* 2012;3:137–46.
54. Sun L, Yu S. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2012;57:1586–97.

55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679–87.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Kao CH, Sun LM, Chen PC, Lin MC, Liang JA, Muo CH, et al. A population-based cohort study in Taiwan — use of insulin sensitizers can decrease cancer risk in diabetic patients? *Ann Oncol* 2013;24:523–30.
67. Chen SW, Tsan YT, Chen JD, Hsieh HI, Lee CH, Lin HH, et al. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765–78.
72. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:388–95.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter* 2006;11:75–80.
82. 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.
83. Qu X, Jin F, Hao Y, Zhu Z, Li H, Tang T, Dai K. Nonlinear association between magnesium intake and the risk of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:309–18.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Green tea and incidence of colorectal cancer: evidence from prospective cohort studies. *Nutr Cancer* 2012;64:1143–52.
88. 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.
89. 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.
90. 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;16:346–57.
91. 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.
92. 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.

93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010;303:1077–83.
97. 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.
98. Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Scurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1402–9.
99. 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.
100. 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.
101. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:281–91.
102. 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.
103. 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.
104. Ou Y, Jiang B, Wang X, Ma W, Guo J. Selenium and colorectal adenomas risk: a meta-analysis. *Nutr Cancer* 2012;64:1153–9.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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;55:151–6.
109. 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;135:1940–8.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Smolinska K, Paluszkievicz 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.
115. 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.
116. 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.
117. Fife J, Raniga S, Hider PN, Frizelle FA. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011;13:132–7.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:1858–70.
123. 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.
124. 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.
125. Bonovas S, Nikolopoulos G, Bagos P. Bisphosphonate use and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:329–37.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.

130. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La VC. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489–98.
131. 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.
132. 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.
133. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Sùbtil JC, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2648–54.
134. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, Ayub K, Gluck M, Cantone N, et al. Risk stratification for colon neoplasia: screening strategies using colonoscopy and computerized tomographic colonography. *Gastroenterology* 2006;131:1011–9.
135. Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007;120:257–63.
136. Ma E, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Inoue M, Shoichiro T, et al. 10-year risk of colorectal cancer: development and validation of a prediction model in middle-aged Japanese men. *Cancer Epidemiol.* 2010;34:534–41.
137. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, Zhu F, Ching JY, Wu DC, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut* 2011;60:1236–41.
138. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H. Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:478–85.
139. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014;63:1112-9.
140. Cai QC, Yu ED, Xiao Y, Bai WY, Chen X, He LP, et al. Derivation and validation of a prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk Chinese. *Am J Epidemiol* 2012;175:584–93.
141. Wong MC, Lam TY, Tsoi KK, Hirai HW, Chan VC, Ching JY, et al. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects. *Gut* 2013;63:1103-6
142. Ma GK, Ladabaum U. Personalizing Colorectal Cancer Screening: A Systematic Review of Models to Predict Risk of Colorectal Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;pii: S1542–3565(14)00240-7.
143. Sharara AI, Harb AH. Development and Validation of a Scoring System to Identify Individuals at High Risk for Advanced Colorectal Neoplasms Who Should Undergo Colonoscopy Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ;pii:S1542–3565(14)00595-3.