



**HAL**  
open science

# Anthropométrie au cours de la vie, traitement hormonal de la ménopause, dépistage et risque d'adénomes et cancers colorectaux : une étude prospective

Sophie Morois

## ► To cite this version:

Sophie Morois. Anthropométrie au cours de la vie, traitement hormonal de la ménopause, dépistage et risque d'adénomes et cancers colorectaux : une étude prospective. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA11T078 . tel-00660439

**HAL Id: tel-00660439**

**<https://theses.hal.science/tel-00660439>**

Submitted on 16 Jan 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.





## RESUME

---

Titre – Anthropométrie au cours de la vie, traitement hormonal de la ménopause, dépistage et risque d'adénomes et cancers colorectaux : une étude prospective

### Résumé

*Contexte* – Le cancer colorectal, deuxième par ordre de fréquence chez les femmes françaises, se développe principalement à partir de lésions précancéreuses, des adénomes. Les facteurs associés à l'obésité sont multiples, incluant des événements de début de vie, le niveau socio-économique et le comportement alimentaire ; l'obésité a aussi été associée de façon assez constante au risque de cancer colorectal. Cependant les associations entre des facteurs anthropométriques spécifiques ou au cours de la vie et le risque de tumeurs colorectales selon la filiation adénome-cancer ou selon le site sont moins claires. La ménopause est un événement de vie majeur et est associée à des modifications anthropométriques, tandis que le traitement hormonal de la ménopause (THM) est susceptible d'interagir avec les aspects anthropométriques mais aussi directement avec le risque de tumeur. De plus, la prescription du THM dépend de plusieurs paramètres, dont l'importance du suivi médical. Enfin, si le dépistage des tumeurs colorectales est conseillé à partir de 50 ans (soit aux environs de la ménopause) les attitudes vis-à-vis du dépistage varient selon de nombreux paramètres incluant les antécédents familiaux de cancer, le niveau socio-économique et les comportements de santé.

*Objectif* – Le risque de tumeurs colorectales dépend ainsi de nombreux facteurs étroitement liés, parmi lesquels nous avons choisi d'étudier les relations complexes entre facteurs anthropométriques au cours de la vie, utilisation de THM et antécédents personnels de coloscopie, et le risque d'adénomes et de cancers colorectaux.

*Population* – Les analyses ont été effectuées sur les données de la cohorte de femmes françaises E3N, comportant environ 1400 cas d'adénomes diagnostiqués parmi 17000 femmes ayant passé une coloscopie au cours du suivi (1993-2002) et 690 cas de cancers diagnostiqués parmi 92000 femmes au cours du suivi (1990-2008).

*Résultats* – Notre étude a mis en évidence plusieurs aspects originaux. Tout d'abord, nous avons mis en évidence que les trois facteurs d'exposition principaux étudiés étaient associés

au risque de tumeurs colorectales de façon significativement hétérogène en fonction du site, renforçant l'hypothèse selon laquelle il existe trois entités bien distinctes le long du cadre colorectal. Les caractéristiques anthropométriques typiquement occidentales (IMC et tour de taille élevés) étaient associées à un risque accru de tumeurs du côlon gauche, tandis que les associations originales que nous avons décrites entre taille assise et risque d'adénomes du côlon droit, et entre corpulence dans l'enfance et plus faible risque d'adénomes du rectum suggèrent de nouvelles pistes de recherche pour ces sites à l'étiologie mal connue. La mise en évidence d'une association positive entre prise de THM de type estrogènes seul (habituellement prescrit aux femmes hystérectomisées) et risque d'adénomes, en particulier du côlon gauche, et d'une association inverse entre le même type de THM et le risque de cancer, en particulier du côlon gauche, n'étant pas cohérentes avec les associations décrites dans la littérature, nous a conduit à explorer un éventuel biais de dépistage. La pratique de coloscopie était effectivement plus fréquente chez les femmes utilisant des estrogènes seuls (et donc aux antécédents d'hystérectomie), tandis que les antécédents de fibrome utérin étaient associés à un risque accru d'adénomes. De leur côté, les antécédents personnels de coloscopie étaient associés à une diminution de risque de cancer, surtout du côlon gauche, tandis que la réduction de risque des cancers du rectum devenait semblable à celle observée pour le côlon gauche dans la période la plus récente.

*Conclusion* – En conclusion, nos résultats suggèrent qu'il existe des moyens efficaces de prévention des tumeurs distales, mais que la prévention des tumeurs du côlon droit demande des études spécifiques et peut-être de nouveaux paradigmes.

Mots clés – Tumeurs colorectales, adénomes, anthropométrie au cours de la vie, traitement hormonal de la ménopause, coloscopie, antécédent familial de cancer colorectal au premier degré.

## ABSTRACT

---

Title – Lifetime anthropometry, menopausal hormone therapy, screening and colorectal cancer and adenoma risk: a prospective study.

### Abstract

*Background* – Colorectal cancer, the second most common cancer in French women, mostly develops from precancerous lesions, the adenomas. Factors associated with adult obesity are multiple, including early life events, the socio-economic level, and eating habits; obesity has also been, in turn, quite consistently associated with colorectal cancer risk. However, associations between specific anthropometric components or lifetime anthropometry and colorectal tumours according to the adenoma-carcinoma sequence or to tumour site are less clear. Menopause is a major event in women, and is associated with changes in anthropometric features, while menopausal hormone therapy (MHT) may interact with post-menopausal anthropometry but also with tumour risk per se. In addition, prescription of this MHT depends on various parameters including quality of medical follow-up. Finally, while screening for colorectal tumours is advocated after the age of 50 (thus around menopausal age), attitudes towards colorectal screening differ according to many factors including family history of cancer, the socio-economic level, and attitudes towards a healthy behaviour.

*Objective* – Thus colorectal tumour risk depends on many interrelated factors, among which we chose to investigate the complex relationship between lifetime anthropometric features, MHT use and personal history of colonoscopy, and colorectal adenoma and cancer risk.

*Population* – This study was based on data from the French E3N cohort, including approximately 1400 adenoma cases diagnosed among 17000 women who underwent a colonoscopy during follow-up (1993-2002), and 690 cancer cases diagnosed among 92000 women (1990-2008).

*Results* – Our study brought out several original findings. First our findings regarding all three major studied exposures displayed significant heterogeneity between sites, thus enforcing the hypothesis of separate entities according to site along the large bowel. Typical Western anthropometric features (high BMI and high waist circumference) were associated with left colon tumours, while the original findings of sitting height associated with risk of

right colon tumours and of a large silhouette in childhood inversely associated with rectal tumours may bring out new hypotheses regarding these less understood sites. The findings of a positive association between estrogens only MHT use (usually prescribed in hysterectomised women) and adenoma risk, especially left colon adenomas, and an inverse association between the same MHT and cancer risk, especially left colon cancer, which are not consistent with associations generally described in the literature, led us to explore potential screening biases. Indeed, colonoscopy screening was more common in women who used estrogens alone (so with a history of hysterectomy), while colorectal adenomas were more common in women with uterine leiomyoma. Colonoscopy screening in turn was associated with a reduced risk of colorectal cancer, especially left colon cancer, while the risk reduction for rectal cancers became similar to that of left colon cancer in the most recent years.

*Conclusion* – Altogether, our findings suggest efficient ways to prevent distal tumours, while prevention of right colon tumours requires further specific investigations and new paradigms.

Keywords – Colorectal neoplasms, adenomas, lifetime anthropometry, menopausal hormone therapy, colonoscopy, family history of colorectal cancer.

## **REMERCIEMENTS**

---

Tout d'abord, je voudrais remercier ma directrice de thèse, Madame Marie-Christine Boutron-Ruault, qui m'a encadrée depuis mon premier stage de master jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. Je lui suis très reconnaissante de sa disponibilité, de ses qualités humaines, de ses conseils et de la confiance qu'elle a pu m'accorder ainsi que de tout ce que j'ai pu apprendre auprès d'elle tant d'un point de vue professionnel et médical que d'un point de vue personnel.

Je souhaite faire part à Messieurs Loïc Le Marchand et Pierre Senesse de ma profonde gratitude pour avoir accepté la charge de rapporteur et pour avoir consacré de leur temps à la lecture et l'analyse de mon travail. J'exprime également toute ma gratitude à Monsieur Jean Bouyer qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi qu'à Madame Françoise Piard et Messieurs Michel Ducreux, Jean-Michel Oppert et Jean-Luc Volatier qui ont participé à l'évaluation de mon travail.

Je tiens également à remercier Madame Françoise Clavel-Chapelon de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir permis d'effectuer cette thèse sur les données de la cohorte E3N. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait confiance pour mon premier stage, alors que je ne connaissais que très peu l'épidémiologie et d'avoir renouvelé sa confiance par la suite.

Ce travail repose sur les données de la cohorte E3N, je souhaite donc également remercier toutes les participantes qui ont bien voulu prendre le temps de répondre régulièrement aux questionnaires ces vingt dernières années ainsi que nous fournir les documents médicaux nécessaires à la validation des cas inclus dans les analyses. Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance à tous les médecins qui ont accepté de participer à ce travail en nous fournissant les comptes-rendus de coloscopie et/ou d'histologie de leur(s) patiente(s).

Je voudrais aussi remercier le ministère de l'Education Nationale et de la Recherche, qui m'a permis, grâce à l'allocation doctorale dont j'ai bénéficié, de réaliser cette thèse dans des conditions matérielles satisfaisantes.

Je voudrais également chaleureusement remercier les personnes qui ont participé à la réalisation des articles issus de ce travail. Tout d'abord, Sylvie Mesrine, par ses lectures et ses connaissances sur les mécanismes biologiques potentiels, m'a permis d'enrichir mes propres connaissances, d'approfondir mes analyses et d'améliorer la discussion de mes résultats. Agnès Fournier, par sa connaissance approfondie des THM et des données disponibles au sein de la cohorte, m'a aidée à appréhender au mieux la complexité de ces données. Je voudrais également remercier Marine Josset, qui au cours de ses stages, a grandement amélioré la qualité et la cohérence des données sur l'anthropométrie ; son travail préliminaire a été essentiel à la réalisation de cette thèse.

Je souhaite également remercier toutes les personnes de l'équipe que je n'ai pas encore citées : Rafika Chait, pour son travail de l'ombre, pourtant fondamental, de validation des pathologies cancéreuses, Maryvonne Niravong pour son soutien précieux dans le dédale des démarches administratives, Lyan Hoang pour l'aide qu'elle m'a apportée au début de ma thèse à la mise en place d'une base de données fonctionnelle sur les adénomes, Marie Fangon pour sa gentillesse et son travail quotidien auprès des femmes de la cohorte. Je suis également reconnaissante à Emmanuelle Kesse pour avoir initié la base de données sur les adénomes, que j'ai par la suite complétée. J'ai une pensée particulière pour mes collègues de bureau, d'hier et d'aujourd'hui : Vanessa, Blandine et Daniela, pour leur gentillesse et leurs conseils, Prévost dont la compagnie, bien que rare, m'a toujours été agréable, Antoine pour sa constante bonne humeur, et bien évidemment Marina pour sa gentillesse, ses conseils et toutes les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir au cours de ces trois années. Je n'oublie pas non plus mes compagnons de thèse, Guy, Emilien, et Florence, les futures doctorantes Laura et Laureen ainsi que tous ceux avec qui j'ai partagé mes repas au 11<sup>ème</sup> étage : Anne, Laura, Gwenaëlle, Alice, Maxime, ainsi qu'Aurélie que j'ai encadrée cette année et tous les stagiaires que j'ai pu côtoyer. Je pense aussi à Céline et Pierre qui ont grandement participé la bonne humeur de l'équipe pendant plusieurs années.

Je voudrais également remercier les personnes qui ont accepté de relire les différentes versions de cette thèse : ma mère, qui a eu la charge ingrate de relire la première version avec les fautes qu'elle comportait, Antoine, Théo et bien évidemment Marie-Christine.

Mes remerciements vont également à Florence pour son amitié et le partage de nos réussites et angoisses depuis son stage jusqu'à aujourd'hui. Je lui souhaite bonne chance et une belle réussite pour sa thèse. Je voudrais aussi remercier Marion, pour nos six années passées à partager le même pupitre et toute son amitié, sa confiance et son soutien pendant les derniers mois de thèse. Un merci également à mon alto et aux « cogistes », pour mon défouloir du jeudi soir, indispensable à mon équilibre personnel. Un énorme merci à ma famille, mon frère, mes parents qui m'ont toujours soutenue dans mes choix et ont toujours été présents dans les moments plus difficiles, et bien évidemment à Théo, qui aura survécu à cette thèse et m'aura soutenue mais aussi supportée lors des inévitables moments de « bas » que comportent une thèse.

## VALORISATION SCIENTIFIQUE

---

### Publications

#### Articles publiés ou définitivement acceptés dans des revues internationales à comité de lecture

- Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC prospective cohort. *Am J Epidemiol* 2010 Nov 15;172(10):1166-80.
- Morois S, Mesrine S, Besemer F, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Risks of colon and rectal adenomas are differentially associated with anthropometry throughout life: the French E3N prospective cohort. Accepté pour publication dans *l'Int J Epidemiol* le 18/05/2011, mis en ligne le 30/06/2011.

#### Articles en préparation

- Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal tumors in the French E3N prospective cohort. Soumission en octobre 2011 dans *l'Eur J Epidemiol*.
- Morois S, Cottet V, Racine A, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC. Colonoscopy and familial history of colorectal cancer and colorectal tumour risk.
- Morois S, Millet A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Glycemic index and glycemic load and colorectal tumor risk.

### Communications lors de congrès

#### Communications orales

- Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Etude des relations entre prise de traitements hormonaux de la ménopause et risque de tumeurs colorectales. Journée de restitution des projets PAIR des formes précoces de cancer colorectal de l'INCa, le 11 octobre 2011 à Paris.
- Morois S, Cottet V, Racine A, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC. Colonoscopy and familial history of colorectal cancer and colorectal tumour risk. Congrès UEGW 2011, 22 au 26 octobre 2011 à Stockholm.

### Communications affichées

- Morois S, Perquier F, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Factors associated with diversity in fruit and vegetables consumption. Présenté au congrès EGEA (fruits et légumes), du 5 au 7 mai 2010 à Bruxelles. Prix jeune chercheur de la société française de nutrition.
- Morois S, Besemer F, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Lifelong anthropometry and risk of colorectal adenomas: the French E3N-EPIC prospective cohort. WCRF International Conference les 12 et 13 septembre 2010 à Londres.
- Morois S, Besemer F, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Lifelong anthropometry and risk of colorectal adenomas: the French E3N-EPIC prospective cohort. Congrès UEGW 2010, 23 au 27 octobre 2010 à Barcelone.
- Morois S, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the French E3N cohort. Congrès UEGW 2010, 23 au 27 octobre 2010 à Barcelone. Nominé pour le prix du meilleur poster portant sur le côlon.

### Abstract soumis

- Morois S, Cottet V, Racine A, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC. Colonoscopy and familial history of colorectal cancer and colorectal tumour risk. Abstract soumis au Congrès UEGW 2011, qui se tiendra du 22 au 26 octobre 2011 à Stockholm.

### Activité d'enseignement

- Cours assurés à Agroparistech dans le cadre de la spécialisation Nutrition Humaine de 3ème année et du Master Sciences et Technologies du Vivant, Paris, 13 novembre 2009, 5 novembre 2010 et 28 octobre 2011. « Alimentation et cancer » et « Etude E3N : Présentation et quelques résultats ».

## Participation à d'autres publications sortant du cadre de ma thèse

### Participation aux analyses et à la relecture de l'article

- Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2195-2201.

### Participation aux articles EPIC sur le cancer colorectal (travail de relecture critique des manuscrits)

- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, Bueno-De-Mesquita HB, Jansen E, van Duijnhoven F, Fedirko V, Rinaldi S, Romieu I, Riboli E, Romaguera D, Overvad KK, Ostergaard JN, Olsen A, Tjønneland AA, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, *et al.* Metabolic Syndrome and Risks of Colon and Rectal Cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011.
- Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, Gram IT, Weiderpass E, Dahm C, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, *et al.* Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:137-44.
- Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Boshuizen HC, Siersema PD, Kunst AE, Mouw T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, *et al.* Educational level and risk of colorectal cancer in EPIC with specific reference to tumor location. *Int J Cancer* 2011.
- Aleksandrova K, Jenab M, Boeing H, Jansen E, Bueno-De-Mesquita HB, Rinaldi S, Riboli E, Overvad K, Dahm CC, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, *et al.* Circulating C-reactive protein concentrations and risks of colon and rectal cancer: a nested case-control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:407-18.

- Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S, Midttun O, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM, Jenab M, Slimani N, Boffetta P, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, *et al.* Plasma vitamins B2, B6, and B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2549-61.
- Eussen SJ, Vollset SE, Igland J, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM, Jenab M, Slimani N, Boffetta P, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, *et al.* Plasma folate, related genetic variants, and colorectal cancer risk in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1328-40.
- Hooft B, Linseisen J, Beckmann L, Müller-Decker K, Canzian F, Husing A, Kaaks R, Vogel U, Jakobsen MU, Overvad K, Hansen RD, Knuppel S, Boeing H, Trichopoulos A, Koumantaki Y, Trichopoulos D, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-De-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, van Gils CH, Peeters PH, Dumeaux V, Lund E, Huerta Castano JM, Muñoz X, Rodríguez L, Barricarte A, Manjer J, Jirstrom K, Van GB, Hallmans G, Spencer EA, Crowe FL, Khaw KT, Wareham N, Morois S, *et al.* Polymorphisms in fatty-acid-metabolism-related genes are associated with colorectal cancer risk. *Carcinogenesis* 2010;31:466-72.
- Jenab M, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, Jansen EH, Slimani N, Byrnes G, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, *et al.* Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500.
- Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgquist S, Dumeaux V, Torhild G, I, Lund E, Trichopoulos A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Donate S, I, Barricarte GA, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjønneland A, Gronbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, *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.

- van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, *et al.* Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1441-52.
- Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Jensen MK, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, *et al.* Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007;121:2065-72.

## TABLE DES MATIERES

---

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>5</b>
<b>VALORISATION SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>8</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>17</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>20</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>21</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>23</b>
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>26</b>
<b>PARTIE I. INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>27</b>
1. LES TUMEURS COLORECTALES .....	27
1.1. <i>La filiation adénome-cancer</i> .....	27
1.2. <i>Epidémiologie descriptive des tumeurs colorectales</i> .....	39
1.3. <i>Les principaux facteurs de risque ou protecteurs des tumeurs colorectales</i> .....	48
2. COLOSCOPIE ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES .....	50
2.1. <i>Le dépistage de masse en France</i> .....	50
2.2. <i>La coloscopie en France</i> .....	51
2.3. <i>Lien entre coloscopie et risque de tumeurs colorectales</i> .....	51
2.4. <i>Les antécédents familiaux de cancer colorectal et le risque de tumeurs colorectales</i> .....	57
2.5. <i>Points-clés</i> .....	58
3. FACTEURS ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES .....	59
3.1. <i>L'« épidémie » d'obésité</i> .....	59
3.2. <i>Anthropométrie à l'âge adulte et risque de tumeurs colorectales</i> .....	62
3.3. <i>Poids de naissance et risque de tumeurs colorectales à l'âge adulte</i> .....	64
3.4. <i>Evolution de l'anthropométrie au cours de la vie et risque de tumeurs colorectales à l'âge adulte</i> .....	65
3.5. <i>Taille et ses composantes et risque de tumeurs colorectales</i> .....	67
3.6. <i>Mécanismes envisagés</i> .....	68

3.7. Points-clés .....	69
4. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES.....	70
4.1. Les traitements hormonaux de la ménopause (THM).....	70
4.2. Aspects épidémiologiques des relations entre THM et risque de tumeurs colorectales.....	74
4.3. Mécanismes envisagés.....	77
4.4. Points-clés .....	77
5. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE .....	78
<b>PARTIE II. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>80</b>
1. LA COHORTE E3N.....	80
1.1. Présentation de la cohorte.....	80
1.2. Le recueil des données.....	80
2. LES DONNEES D'EXPOSITION .....	82
2.1. Les données anthropométriques .....	82
2.2. Traitements hormonaux de la ménopause .....	85
2.3. Coloscopies et antécédents familiaux de cancer colorectal .....	86
2.4. Les autres expositions.....	88
3. LES TUMEURS COLORECTALES AU SEIN DE LA COHORTE E3N.....	93
3.1. Adénomes.....	93
3.2. Cancers.....	94
4. POPULATIONS D'ETUDE ET DUREES DE PARTICIPATION .....	95
4.1. Adénomes.....	95
4.2. Cancers.....	96
5. ANALYSES STATISTIQUES .....	97
5.1. Analyses descriptives.....	97
5.2. Analyses de survie .....	97
<b>PARTIE III. ANTHROPOMETRIE ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES</b>	
<b>.....</b>	<b>102</b>
1. INTRODUCTION.....	102
2. METHODES .....	104
2.1. Populations d'analyse .....	104
2.2. Analyses statistiques.....	108
3. RESULTATS.....	108
3.1. Caractéristiques des tumeurs .....	108
3.2. Caractéristiques anthropométriques de la population.....	110
3.3. Description des populations d'étude selon les classes d'IMC à l'inclusion .....	112

3.4. Anthropométrie à l'âge adulte et risque de tumeurs colorectales.....	114
3.5. Anthropométrie au cours de la vie et risque de tumeurs colorectales.....	123
3.6. Composantes de la taille adulte.....	130
3.7. Résumé des résultats.....	130
4. DISCUSSION .....	134
4.1. Indice de masse corporelle et prise de poids à l'âge adulte.....	134
4.2. Type d'obésité.....	136
4.3. Anthropométrie au cours de la vie.....	136
4.4. La taille et ses composantes .....	137
4.5. Stades de la cancérogénèse .....	138
4.6. Explications mécanistiques.....	138
4.7. Forces et limites de l'étude.....	139
4.8. Conclusions .....	142
<b>PARTIE IV. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES.....</b>	<b>143</b>
1. INTRODUCTION .....	143
2. METHODES .....	144
2.1. Populations d'analyses.....	144
2.2. Analyses statistiques .....	146
3. RESULTATS .....	147
3.1. Description des populations d'étude selon l'utilisation des THM.....	147
3.2. Utilisation de THM et risque tumeurs colorectales selon la filiation adénome-cancer .....	150
3.3. Type de THM et risque de tumeurs colorectales .....	152
3.4. Utilisation de THM et risque de tumeurs colorectales selon leur localisation .....	154
3.5. Analyses complémentaires.....	157
4. DISCUSSION .....	159
4.1. THM et risque de cancer colorectal .....	160
4.2. THM et risque d'adénome colorectal .....	160
4.3. Un possible biais .....	161
4.4. Forces et limites de l'étude.....	164
4.5. Conclusions .....	165
<b>PARTIE V. ANTECEDENTS PERSONNELS DE COLOSCOPIE, ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER COLORECTAL ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES.....</b>	<b>166</b>
1. INTRODUCTION .....	166

2.	METHODES .....	168
2.1.	<i>Populations d'analyse</i> .....	168
2.2.	<i>Analyses statistiques</i> .....	169
3.	RESULTATS .....	170
3.1.	<i>Description des populations d'étude</i> .....	170
3.2.	<i>Antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer colorectal</i> .....	173
3.3.	<i>Antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et risque de tumeurs colorectales</i> .....	175
3.4.	<i>Interaction entre antécédents familiaux de cancer colorectal et antécédents personnels de coloscopie</i> .....	178
3.5.	<i>Analyses complémentaires</i> .....	179
4.	DISCUSSION .....	181
4.1.	<i>Antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer colorectal</i> .....	181
4.2.	<i>Antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et risque de tumeurs colorectales</i> .....	184
4.3.	<i>Interaction entre antécédent familial de cancer colorectal et antécédent personnel de coloscopie</i> .....	185
4.4.	<i>Forces et limites de l'étude</i> .....	186
4.5.	<i>Conclusions</i> .....	187
	<b>PARTIE VI. DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>188</b>
1.	RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS .....	188
2.	SYNTHESE ET CONCLUSIONS EN TERMES DE SANTE PUBLIQUE .....	191
3.	PERSPECTIVES DE RECHERCHE .....	193
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>195</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>216</b>

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Classification OMS de l'indice de masse corporelle .....	59
Tableau 2 : Historique des questionnaires et taux de réponse.....	81
Tableau 3 : Caractéristiques des cas d'adénomes inclus dans les analyses.....	109
Tableau 4 : Caractéristiques des cas de cancers inclus dans les analyses .....	110
Tableau 5 : Caractéristiques anthropométriques des populations d'étude de cancers et adénomes .....	111
Tableau 6 : Caractéristiques de la population d'adénomes selon les classes d'IMC à l'inclusion (1993 – 2002, n = 17386).....	112
Tableau 7 : Caractéristiques de la population de cancers selon les classes d'IMC à l'inclusion (1990-2008, n = 89969).....	113
Tableau 8 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à la taille, au poids et à l'IMC (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92049 pour les cancers). .....	115
Tableau 9 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à la taille, au poids et à l'IMC, selon leur localisation (1993-2002, n = 17391).....	116
Tableau 10 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés au tour de taille, au tour de hanches et au RTH (1995-2002, n=14557 pour les adénomes ; 1995-2008, n = 61725 pour les cancers).....	118
Tableau 11 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés au tour de taille, au tour de hanches et au RTH, selon leur localisation (1995-2002, n = 14557).....	119
Tableau 12 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à la prise de poids et aux fluctuations de poids (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1992-2008, n = 79756 pour les cancers).....	121
Tableau 13 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à la prise de poids et aux fluctuations de poids, selon leur localisation (1993-2002, n = 17391). .....	122
Tableau 14 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à la prématurité, au poids et à la taille de naissance (1993-2002, pour les adénomes, n = 14890 et 13693 pour le poids et la taille de naissance ; 1990-2008 pour les cancers, n = 70159 et 65017 pour le poids et la taille de naissance).....	124

Tableau 15 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à la prématurité, au poids et à la taille de naissance, selon leur localisation (1993-2002, n = 14890 et 13693 pour le poids et la taille de naissance).....	125
Tableau 16 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés aux silhouettes au cours de la vie (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92049 pour les cancers).....	127
Tableau 17 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés aux silhouettes au cours de la vie, selon leur localisation (1993-2002, n = 17391).....	128
Tableau 18 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés aux composantes de la taille adulte (1995-2002, n=12280 pour les adénomes ; 1995-2008, n = 51267 pour les cancers).....	131
Tableau 19 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés aux composantes de la taille adulte, selon leur localisation (1995-2002, n = 12280).....	132
Tableau 20 : Résumé des résultats obtenus sur les associations entre anthropométrie au cours de la vie et risque de tumeurs colorectales .....	133
Tableau 21 : Caractéristiques à l'inclusion des populations sur d'étude d'adénomes et de cancers selon l'utilisation de THM en fin de suivi.....	148
Tableau 22 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à l'utilisation des THM (1993-2002, n = 13402 pour les adénomes ; 1992-2008, n = 77375 pour les cancers).....	151
Tableau 23 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés au type de THM utilisé (1993-2002, n=13402 pour les adénomes ; 1992-2008, n = 77375 pour les cancers).....	153
Tableau 24 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à l'utilisation des THM, selon leur localisation (1993-2002, n=13402).....	155
Tableau 25 : Risques relatifs de cancer colorectaux associés à l'utilisation des THM, selon leur localisation (1992-2008, n = 77375).....	156
Tableau 26 : Risques relatifs de cancer colorectal associés à l'utilisation des THM, stratifiés sur les antécédents personnels de coloscopie (1992-2008, n = 77375).....	158
Tableau 27 : Caractéristiques à l'inclusion des populations d'étude d'adénomes et de cancers en fonction de la présence ou l'absence d'antécédent familial de cancer colorectal ou personnel de coloscopie en fin de suivi.....	171
Tableau 28 : Ages au diagnostic des cas de cancers et adénomes selon leur localisation et le stade au diagnostic .....	172

Tableau 29 : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux antécédents personnels de coloscopie, selon leur localisation et le stade au diagnostic (1990-2008, n = 92078)..	174
Tableau 30 : Risques relatifs de tumeurs colorectales selon le stade au diagnostic, en relation avec les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré (1993-2002, n=17730 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92078 pour les cancers).....	176
Tableau 31 : Risques relatifs de tumeurs colorectales associés aux antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, selon leur localisation (1993-2002, n=17730 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92078 pour les cancers). .....	177
Tableau 32 : Risques relatifs de tumeurs colorectales associés aux antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, stratifiés sur la présence ou non d'antécédents personnels de coloscopie (1990-2008, n = 92078).....	178
Tableau 33 : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux antécédents personnels de coloscopie, stratifiés selon la date de 2002 (1990-2008, n = 92078).....	180

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Topologie du côlon .....	27
Figure 2 : Schéma de la paroi du tube digestif .....	28
Figure 3 : Schéma d'un adénome tubuleux pédiculé .....	29
Figure 4 : Stades TNM et d'Astler-Coller du cancer colorectal .....	32
Figure 5 : Modèle moléculaire de la séquence adénome-cancer.....	35
Figure 6 : Schéma des différentes voies possibles de la cancérogénèse colorectale.....	39
Figure 7 : Taux d'incidence standardisés sur l'âge par sexe et selon la région du monde en 2008.....	40
Figure 8 : Carte d'Europe des taux d'incidence de cancer colorectal pour 100 000, standardisés sur l'âge (référence monde) .....	41
Figure 9 : Carte d'Europe des taux de mortalité de cancer colorectal pour 100 000, standardisés sur l'âge (référence monde) .....	42
Figure 10 : Nombre de cas de cancers incidents et nombre de décès par cancer estimés chez la femme par ordre de fréquence décroissante en 2008 en France .....	43
Figure 11 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité en France de 1950 à 2005 .....	44
Figure 12 : Evolution du taux de mortalité en excès jusqu'à 5 ans après le diagnostic pour le cancer du côlon-rectum chez les sujets jeunes (15-45 ans) et âgés ( $\geq 75$ ans).....	45
Figure 13 : Chronologie de l'envoi des questionnaires dans E3N de 1989 à 2011.....	81
Figure 14 : Schéma fourni pour aider l'auto-mesure des variables anthropométriques.....	84
Figure 15 : Silhouettes de Sorenson .....	84
Figure 16 : Diagramme des exclusions des populations d'analyse sur l'anthropométrie et le risque d'adénome .....	105
Figure 17 : Diagramme des exclusions des populations d'analyse sur l'anthropométrie et le risque de cancer .....	107

## LISTE DES ANNEXES

---

Annexe A : Classification TNM des cancers colorectaux.....	216
Annexe B : Correspondance entre les classifications TNM, de Dukes et d’Astler-Coller ....	216
Annexe C : Niveaux de preuves des liens entre aliments, nutriments, activité physique et le risque de cancer colorectal .....	217
Annexe D : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé le lien entre coloscopie ou sigmoïdoscopie et incidence ou mortalité par cancer colorectal.....	218
Annexe E : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé le lien entre indice de masse corporelle (IMC), tour de taille (TT), ratio tour de taille sur tour de hanche (RTH) à l’âge adulte et prévalence ou récurrence d’adénome colorectal.....	223
Annexe F : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé les variables anthropométriques au cours de la vie et les composantes de la taille et l’incidence ou la mortalité par cancer colorectal .....	228
Annexe G : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé l’évolution de l’anthropométrie au cours de la vie et la prévalence ou la récurrence des adénomes colorectaux .....	235
Annexe H : Activités estrogéniques, anti-estrogéniques, androgéniques et anti-androgéniques des principaux progestatifs utilisés dans le THM .....	236
Annexe I : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé les relations entre l’utilisation de THM et le risque de cancer colorectal .....	237
Annexe J : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé les relations entre l’utilisation de THM et le risque d’adénome colorectal.....	247
Annexe K : Courrier envoyé aux femmes pour valider les cas d’adénomes.....	249
Annexe L : Courrier envoyé aux médecins pour valider les cas d’adénomes.....	251
Annexe M : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux variables anthropométriques à l’âge adulte, selon leur localisation (1990-2008, n = 2049 pour la taille, le poids, l’IMC, la prise et les fluctuations de poids ; 1995-2008, n = 61725 pour les tours de taille et de hanche et le RTH).....	253
Annexe N : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux variables anthropométriques au cours de la vie, selon leur localisation (1990-2008, n = 70159, 65017 et 92047 pour le poids de naissance, la taille de naissance et les silhouettes). .....	255

Annexe O : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux composantes de la taille adulte, selon leur localisation (1995-2008, n = 51267).....	257
Annexe P : Risques relatifs de cancer colorectal associés à l'utilisation des THM, en fonction du stade au diagnostic (1992-2008, n = 77375). .....	258
Annexe Q : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux antécédents personnels de coloscopie déclarés au moins un an avant la fin de suivi, selon leur localisation et le stade au diagnostic (1990-2008, n = 92078). .....	259
Annexe R : Risques relatifs de cancers et adénomes colorectaux associés principaux facteurs décrits dans la littérature (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1993-2008, n = 67730 pour les cancers).....	260
Annexe S : Article publié : Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC prospective cohort. Am J Epidemiol 2010 Nov 15;172(10):1166-80 .....	262
Annexe T : Article accepté pour publication : Morois S, Mesrine S, Besemer F, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Risks of colon and rectal adenomas are differentially associated with anthropometry throughout life: the French E3N prospective cohort. Accepté dans l'Int J Epidemiol le 18/05/2011, mis en ligne le 30/06/2011. ....	277

## GLOSSAIRE

---

ADN	Acide désoxyribonucléique
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
BAX	<i>B-cell lymphoma 2-associated X</i>
BRAF	<i>V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
CEE	<i>Conjugated equine estrogens</i>
CIMP	Phénotype d'hyperméthylation des cytosines de séquence nucléotidique cytosine-guanine
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
CRP	<i>C-reactiv protein</i>
DCC	<i>Deleted in Colorectal Cancer</i>
E3N	Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ET	Ecart-type
FICE	<i>Fujinon Intelligent Chromoendoscopy</i>
FRANCIM	Réseau France-Cancer-Incidence et Mortalité
HERS II	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up</i>
HNPCC	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i> aussi appelé syndrome de Lynch
IC 95%	Intervalle de confiance à 95 %
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
IGFBP	<i>Insulin-like growth factor binding-protein</i>
IMC	Indice de masse corporelle
INCA	Enquête Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires

INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
K-RAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LOH	<i>Loss Of Heterozygoty</i> , phénotype d'instabilité chromosomique
MCC	<i>Mutated in Colorectal Cancer</i>
MET	<i>Metabolic Equivalent Task</i>
MGMT	<i>Methylguanine Methyltransferase</i>
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MLH1	<i>MutL homolog 1</i>
MMR	<i>MisMatch Repair system</i>
MPA	<i>Medroxyprogesterone acetate</i>
MSH2	<i>MutS homolog 2</i>
MSH6	<i>MutS homolog 6</i>
MSI	<i>Microsatellite instability</i>
MSS (= MSI-low)	<i>Microsatellite stability</i>
MWS	<i>Million Women Study</i>
MYH	<i>MutY Homolog</i>
NBI	<i>Narrow Band Imaging</i>
ObEpi	Enquête épidémiologique sur l'obésité et le surpoids, réalisée dans un échantillon représentatif de la population française
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Personnes-années
PAF	Polypose adénomateuse familiale
Q1 à Q8	Questionnaires 1 à 8
RER	Erreurs de réplication
RR	Risque relatif

RTH	Ratio tour de taille / tour de hanches
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> , organisme américain
SSA	<i>Sessile serrated adenoma</i> , ou Adénome festonné sessile
TGF $\beta$ RII	<i>Transforming growth factor, beta receptor II</i>
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TNM	Classification des tumeurs colorectales selon la taille (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases (M)
TP53	<i>Tumor protein 53</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

## **AVANT-PROPOS**

---

Le cancer est la première cause de mortalité en France et dans la plupart des pays développés. Le cancer colorectal est l'un des plus fréquents dans les populations occidentales. Les progrès thérapeutiques des dernières décennies ont amélioré la prise en charge de ce cancer et la survie pour les cancers détectés à un stade précoce, cependant la survie à 5 ans reste relativement faible comparée aux autres cancers très fréquents tels que le cancer du sein ou de la prostate. Il reste donc primordial de bien identifier les facteurs de risque de ce cancer, afin d'en améliorer la prévention primaire.

Le cancer colorectal est un cancer multifactoriel et si certains facteurs, notamment alimentaires tels que l'alcool, ont été clairement identifiés comme jouant un rôle important dans la cancérogénèse colorectale, l'influence d'autres facteurs reste encore débattue. C'est notamment le cas des facteurs hormonaux, ou encore des différentes caractéristiques anthropométriques à l'âge adulte mais aussi dans l'enfance. Enfin, un dépistage des tumeurs colorectales, applicable à l'ensemble de la population française, a été mis en place récemment, mais l'efficacité de ce dépistage et surtout de la coloscopie sur la prévention ou le dépistage précoce des tumeurs proximales est actuellement controversée.

C'est dans ce contexte que se place ce travail de thèse sur le lien entre divers facteurs anthropométriques au cours de la vie, la prise de traitements hormonaux de la ménopause, et le risque de tumeurs colorectales, ainsi que sur l'association entre les antécédents personnels de coloscopie et le risque de cancer colorectal, à partir des données de la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN).

## PARTIE I. INTRODUCTION GENERALE

---

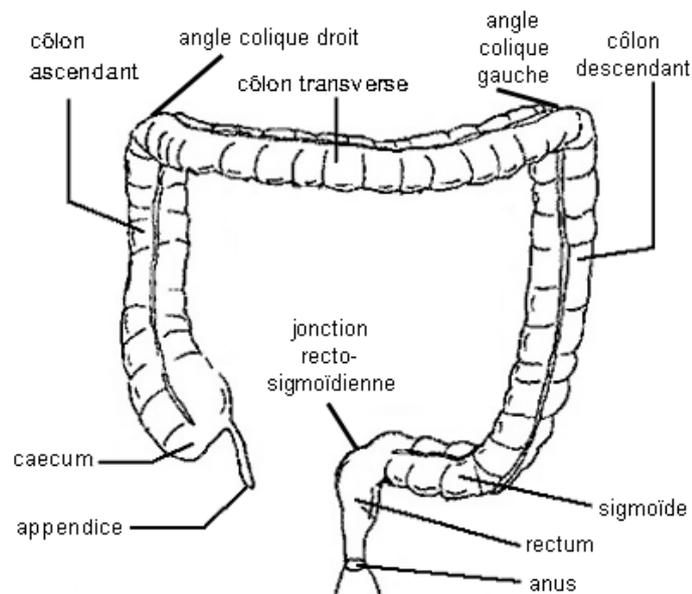
Ce premier chapitre d'introduction générale est divisé en quatre parties. Tout d'abord, nous rappellerons l'épidémiologie et les bases moléculaires des tumeurs colorectales. Ensuite, nous présenterons le dépistage organisé mis en place en France et les études sur l'efficacité de la coloscopie. Enfin, nous détaillerons l'état des connaissances actuelles sur le risque de développer des tumeurs colorectales en lien avec l'anthropométrie et les traitements hormonaux de la ménopause.

### 1. Les tumeurs colorectales

#### 1.1. La filiation adénome-cancer

##### a. Présentation du côlon-rectum

Le côlon-rectum prolonge l'intestin grêle et s'étend de la valvule iléo-caecale jusqu'au rectum.



**Figure 1 : Topologie du côlon**

On distingue généralement 3 grandes parties (Figure 1) : le côlon droit ou proximal (du caecum au côlon transverse), le côlon gauche ou distal (de l'angle colique gauche au sigmoïde), et le rectum (jonction recto-sigmoïdienne et rectum). En revanche, l'anus ne fait

pas partie du gros intestin et possède des facteurs de risque différents (essentiellement human papilloma virus). Le côlon mesure environ 1,50 m et le rectum de 15 à 20 cm.

Le côlon-rectum, comme tout le tube digestif est composé de cinq tuniques (Figure 2).

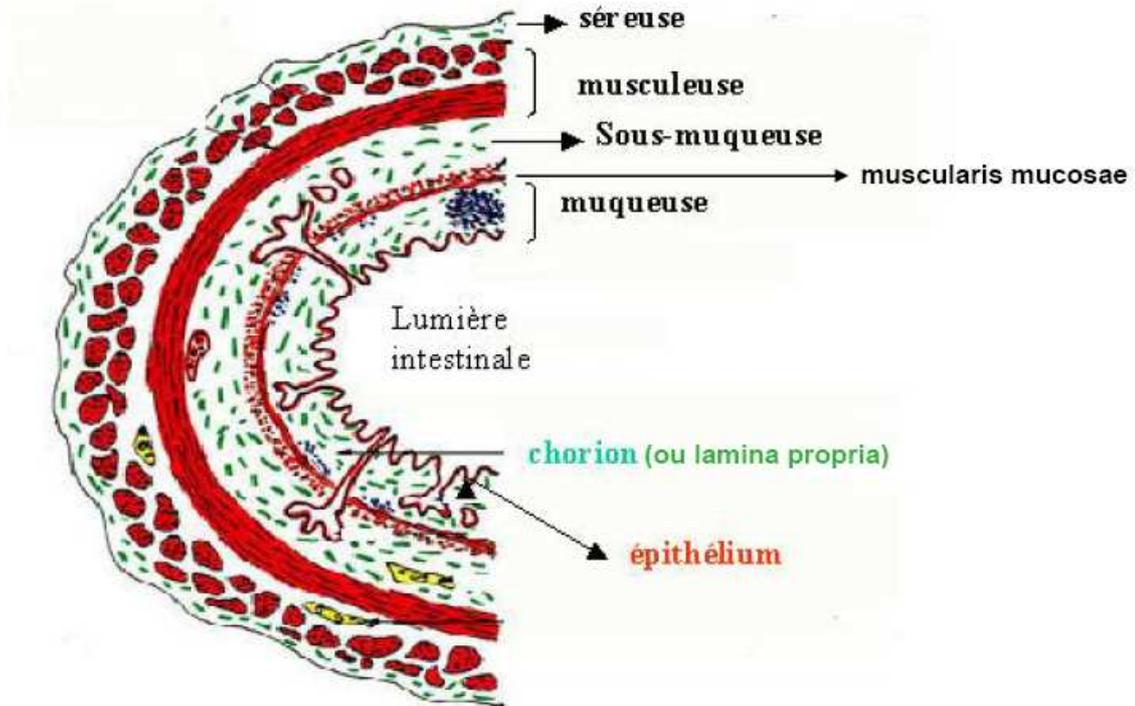


Figure 2 : Schéma de la paroi du tube digestif  
[source : <http://www.imep-cnrs.com/licence/figuresTD.pdf> ]

La tunique interne est la *muqueuse*, composée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine dans la muqueuse en glandes de Lieberkühn, et du chorion (tissu conjonctif sous-jacent). L'épithélium comporte en majorité des cellules caliciformes. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin, qui concernent essentiellement des ions (sodium, potassium, bicarbonates, chlore) et l'eau. Puis on trouve la *musculaire muqueuse*, composée d'une mince couche de tissu musculaire lisse. Ensuite, vient la *sous-muqueuse*, constituée de tissu conjonctif. La quatrième tunique est la *musculeuse* composée de 2 couches de tissu musculaire lisse (la couche circulaire interne et longitudinale externe). C'est cette tunique qui assure les mouvements du côlon permettant l'évacuation des matières fécales. Enfin, la tunique externe, ou *séreuse* pour le côlon-rectum, est composée d'un tissu conjonctif tapissé par un épithélium simple.

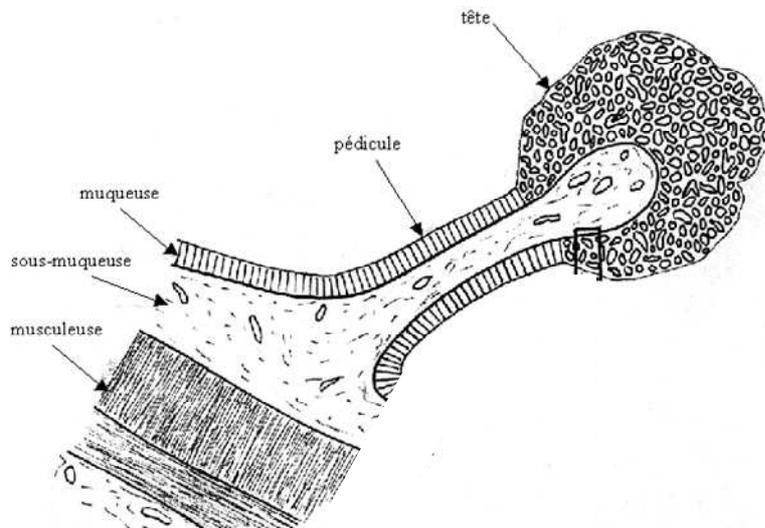
b. De l'adénome au cancer

i. Les adénomes, des polypes pré-cancéreux

➤ *Les adénomes*

Il est aujourd'hui admis que la très grande majorité des cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome, selon la filiation adénome-cancer. Cependant, quelques cancers ne suivent pas cette voie, c'est le cas pour les personnes atteintes du syndrome de Lynch (voir Partie I : 1.1.c.) ou des cancers développés sur une dégénérescence de maladie chronique inflammatoire de l'intestin (MICI). Le présent travail s'est appuyé sur les tumeurs suivant la voie classique adénome-cancer, décrite dans les paragraphes qui suivent.

Les adénomes correspondent à une partie des polypes colorectaux<sup>1</sup> retirés lors des coloscopies, et sont des lésions bénignes précancéreuses. Ils naissent de la prolifération des cellules des tubes glandulaires (glandes de Lieberkühn) de la muqueuse intestinale (Figure 3).



**Figure 3 : Schéma d'un adénome tubuleux pédiculé**  
[source : <http://anapath-paris7.aphp.fr/tp/lame26/lame26.htm>]

➤ *Classification des adénomes*

On distingue généralement deux grandes classes d'adénomes selon leurs caractéristiques histologique et morphologique : les adénomes avancés ou à haut risque de se transformer en cancer, et les adénomes non avancés ou à bas risque de transformation carcinomateuse.

---

<sup>1</sup> Terme macroscopique désignant toute masse sessile ou pédiculée faisant protrusion dans la lumière colique, quelle qu'en soit sa nature histologique.

Trois critères permettent de définir ces classes : (1) leur taille : les gros adénomes sont ceux d'au moins 10 mm ; (2) le degré d'atypies cytonucléaires et architecturales des cellules des adénomes, qui détermine le degré de dysplasie : légère ou modérée pour la dysplasie de bas grade, et sévère ou adénocarcinome in situ pour la dysplasie de haut grade ; (3) la proportion de la composante villose pour déterminer le type histologique des adénomes, qui permet de définir trois groupes : les adénomes tubuleux, les plus fréquents (75%), qui présentent moins de 20% de composante villose, les adénomes tubulo-vilieux (20% des adénomes), qui présentent entre 20% et 80% de composante villose, et enfin, les adénomes vilieux, les plus rares (5%), qui présentent plus de 80% de composante villose. Un adénome avancé est alors défini comme un adénome ayant au moins l'une des trois caractéristiques suivante : taille supérieure ou égale à 10 mm, dysplasie de haut grade et/ou présence d'une composante villose (tubulo-vilieux ou vilieux).

➤ *Des adénomes particuliers*

Tous les adénomes ne présentent pas un pédicule, certains sont sessiles et sont donc directement implantés dans la muqueuse colique avec une base d'implantation large. Il existe aussi des adénomes plans, décrits pour la première fois en 1985, non saillants, qui se détectent lors des coloscopies par un aspect rougeâtre ou de discrètes modifications de consistance (1). Par définition, l'épaisseur de l'adénome plan ne dépasse pas le double de celle de la muqueuse saine adjacente. L'utilisation d'une coloration à l'indigo carmin permet de faciliter la détection de ces lésions qui présentent peu d'anomalies de relief. Une étude française a estimé que ces lésions planes pourraient représenter jusqu'à 30% des adénomes, et sont plus fréquentes dans la partie proximale du côlon (2). D'autre part, ces lésions seraient à plus haut risque de transformation carcinomateuse que les lésions polypoïdes (3). En dehors de ces spécificités physiques, les adénomes plans se développeraient selon une voie de cancérogénèse différente de celle des adénomes classiques.

D'autre part, pour la première fois en 1990, les adénomes festonnés ou dentelés (ou encore « serrated adenomas ») ont été décrits (4), les individualisant donc des polypes hyperplasiques classiques<sup>1</sup> et des polypes mixtes<sup>2</sup>. Ils correspondent à des adénomes particuliers par l'aspect festonné ou dentelé de la lumière de leurs glandes, rappelant l'architecture des polypes hyperplasiques. De plus, au sein des adénomes dentelés, on distingue également les adénomes

---

<sup>1</sup> Polypes très fréquents, caractérisés par un allongement des cryptes et une configuration papillaire des cellules épithéliales, mais qui ne sont pas considérés comme des lésions précancéreuses (5).

<sup>2</sup> Polypes ayant une double composante, hyperplasique et adénomateuse.

festonnés « traditionnels » des adénomes festonnés « sessiles », ces derniers étant plus fréquents (6). Diverses études ont estimé la prévalence des adénomes festonnés et notamment des adénomes festonnés sessiles entre 2 et 10% (6-9). Ces adénomes sont aussi plus fréquents dans le côlon proximal, notamment quand ils sont sessiles et sont à haut risque de transformation carcinomateuse.

Ces adénomes « particuliers » ayant été plus récemment décrits et étant plus difficiles à détecter, les taux de prévalence en sont très variables d'un opérateur à l'autre, en fonction de son expérience et peuvent varier également en fonction de la méthode de coloration choisie pour la coloscopie.

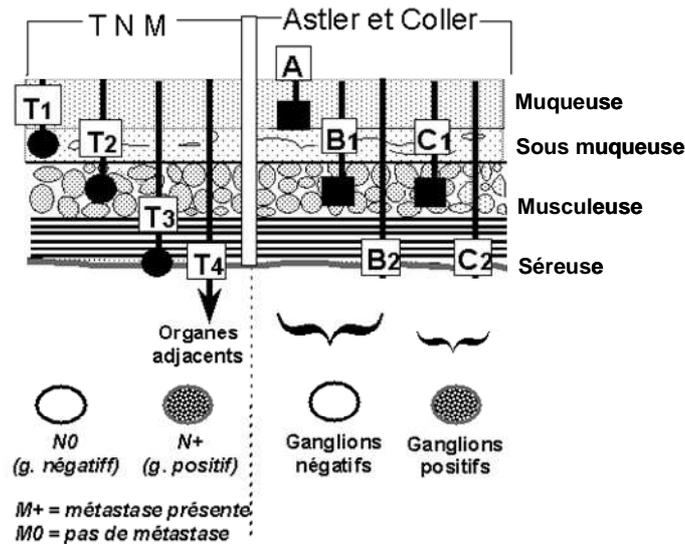
➤ *Les cancers colorectaux*

La plupart des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes et se développent à partir des adénomes. Au niveau macroscopique, les tumeurs malignes coliques sont dures et friables et peuvent être végétantes (et obstruent alors la lumière du côlon ou du rectum), ulcérées (il y a perte de substance de la muqueuse) ou infiltrantes (les plus rapidement évolutives). Elles ont en commun de rétracter les tuniques du côlon et peuvent sténoser la lumière intestinale.

➤ *Les stades de cancer colorectal*

Trois classifications des stades de cancer colorectal coexistent aujourd'hui, la classification internationale TNM, la classification de Dukes établie en 1932 puis modifiée par Astler-Coller en 1954. La classification TNM est la plus utilisée actuellement et est codée au moyen de 3 lettres : l'envahissement est caractérisé (1) au niveau même de la tumeur par la notion de taille (T) qui correspond à la profondeur d'envahissement, (2) au niveau loco-régional, les ganglions lymphatiques avoisinant par la notion d'envahissement ganglionnaire (N) et (3) à distance par la notion de métastase (M). Chaque lettre est suivie d'un chiffre décrivant la sévérité comme représenté sur la Figure 4 et décrit en Annexe A.

Les classifications de Dukes et d'Astler-Coller utilisent des lettres de A à D, la lettre D correspondant à la présence de métastases à distance. Les classes B1 et B2, et C1 et C2 de la classification d'Aster-Coller sont regroupées en B et C dans la classification de Dukes. La classification de Dukes correspond aussi à la classification en stades TNM, celui de meilleur pronostic étant le stade I ou A et celui de moins bon pronostic le stade IV ou D. Les correspondances sont présentées dans l'Annexe B.



**Figure 4 : Stades TNM et d'Astler-Coller du cancer colorectal**  
 [Source : <http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/objectifs/publication4/106.htm>]

ii. La filiation adénome-cancer

On considère que la plupart des cancers colorectaux se développent à partir des adénomes selon la filiation adénome-cancer. Cette séquence est assez longue, puisque l'intervalle de temps moyen entre la formation d'un adénome et sa transformation en cancer est de 9 ans. En dehors de l'existence de différents stades histologiques intermédiaires entre adénome et cancer, quelques chiffres appuient ce modèle.

➤ *Proportion des cancers issus des adénomes*

Tout d'abord, la résection des adénomes est associée à une diminution du risque de cancer. S'il est actuellement bien établi que la polypectomie diminue le risque de cancer (voir Partie I : 2.2.), la quantification de cette réduction de risque est variable suivant les études et la méthodologie utilisée. A titre d'exemple, une étude de suivi après polypectomie a montré une diminution de risque de survenue cancer de l'ordre de 90% par rapport aux taux d'incidence de 2 autres cohortes dans lesquelles des polypes distaux n'avaient pas été retirés (10). Une étude italienne basée sur un faible nombre de cas, a mis en évidence une diminution de risque de cancer colorectal de 65%, par rapport à la population générale, chez des sujets ayant subi une polypectomie au cours d'une coloscopie (11). D'autre part, il est aussi possible de quantifier les reliquats adénomateux au sein des tumeurs malignes. Une étude réalisée à partir du Registre des Tumeurs Digestives de la Côte d'Or a estimé qu'au moins 80 % des cancers du côlon gauche et du rectum et 50% des cancers du côlon droit étaient issus d'un adénome

(12). Cependant, cette étude a été réalisée sur des reliquats adénomateux à la périphérie des cancers, et tient donc essentiellement compte des adénomes polypoïdes ; la fréquence des adénomes festonnés ou plans au niveau du côlon droit suggère qu'une proportion importante des cancers du côlon droit surviendrait sur ce type de polypes, avec invasion rapide de la paroi, ne permettant plus la mise en évidence de reliquats adénomateux.

➤ *Proportion des adénomes évoluant en cancer*

Le taux de cancer colorectal est plus faible que celui d'adénomes, ce qui suggère que peu d'adénomes se transforment en tumeur maligne. Une étude réalisée à partir des données du registre de la Côte-d'Or a montré que seulement 0,3% des adénomes de moins de 1 cm présentait du tissu malin mais cette proportion était de 9 % pour les adénomes de 1 à 2 cm et de 28% pour les adénomes de plus de 2 cm (12). D'autre part, il a été montré que le risque de cancer colorectal chez des sujets ayant eu une résection d'adénome était fonction des caractéristiques anatomo-pathologiques de l'adénome réséqué (13). Dans cette étude de 1618 sujets ayant subi une résection d'adénome distal, le risque de cancer était augmenté chez les personnes ayant eu un adénome de plus de 1 cm, ou un adénome vilieux, ou un adénome en dysplasie sévère ou encore ayant eu plusieurs adénomes. C'est d'ailleurs à partir des trois premières caractéristiques histologiques que sont définis les adénomes avancés.

c. Les aspects génétiques de la séquence adénome-cancer

i. Les formes purement génétiques de cancer colorectal

Les formes sporadiques de cancer colorectal représentent environ 90 % des cancers colorectaux alors que seulement 5 à 10 % des cancers colorectaux sont des formes génétiques dites familiales, autosomiques dominantes et à forte pénétrance. On en distingue 2 formes : la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch, aussi appelé syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer).

La PAF prédispose aux adénocarcinomes coliques et rectaux, ainsi qu'aux cancers de l'intestin grêle. Cette maladie se manifeste par un nombre très élevé de polypes adénomateux dans le côlon et le rectum. Le risque de développer un cancer colorectal avec cette maladie est proche de 100%, le seul traitement consiste donc en une colectomie totale préventive. Le gène responsable de la PAF est le gène *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*), sur le chromosome 5. Ce gène code pour une protéine dont le rôle principal est de réguler la  $\beta$ -caténine. Cette protéine est un important médiateur du maintien d'un phénotype "cellule-souche" et un co-

facteur d'activation transcriptionnelle dans la voie Wnt (intervenant dans l'homéostasie des tissus adultes). L'inactivation du gène *APC* entraîne une hyperprolifération de la muqueuse colique avec envahissement des cryptes. La position de la mutation sur le gène détermine la sévérité de la PAF, puisqu'il est maintenant reconnu qu'il existe des formes atténuées de PAF. De plus, le gène *MYH* (*MutY Homolog*), qui code pour une protéine de réparation de l'ADN, notamment pour les dommages liés au stress oxydatif, a récemment été découvert comme un gène de prédisposition à cette mutation de *APC*. En effet, chez les personnes présentant une double mutation du gène *MYH*<sup>1</sup>, des mutations somatiques et non plus germinales du gène *APC*, responsable de la PAF, apparaissent. D'autre part, certaines personnes présentent un phénotype de PAF classique, des altérations bi-alléliques de *MYH*, mais pas de mutation de *APC* (14).

Le syndrome HNPCC est caractérisé par une fréquence élevée de tumeurs dans le côlon proximal ainsi que dans d'autres organes extra-coliques (intestin grêle, endomètre, rein ou voies urinaires, voies biliaires, estomac ou ovaire). Les hommes et femmes atteints ont un risque de 70 à 80 % et 30 à 40 % respectivement de développer un cancer colorectal au cours de leur vie (accompagné pour les femmes d'un risque de 30 à 40% de développer un cancer de l'endomètre). Pour parler de famille à syndrome HNPCC, il faut réunir 3 conditions : 3 parents atteints de cancer colorectal (hors PAF) ou de l'un des autres organes cités ci-dessus, l'un étant parent au premier degré avec les deux autres atteints ; au moins 2 générations successives atteintes ; l'un des diagnostics a dû être porté avant 50 ans. Le syndrome HNPCC est dû à des mutations de gènes *MMR* (*MisMatch Repair system*), qui entraînent un dysfonctionnement des gènes qui codent pour les enzymes de réparation de l'ADN. Six gènes ont été identifiés, mais les mutations de 3 d'entre eux (*MLH1*, *MSH2* et *MSH6*) se retrouvent dans la quasi-totalité des cas. Ces mutations conduisent à un phénotype RER (erreurs de réplication) associé à une instabilité microsatellitaire<sup>2</sup> (MSI). Cependant, l'instabilité microsatellitaire n'aura de conséquence que dans les rares cas où une région codante du génome comporte des séquences nucléotidiques répétées : c'est le cas du gène *TGFβ RII*, impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, ou du gène *BAX*, intervenant dans les processus d'apoptose. C'est donc sur ces gènes que l'inactivation de *MMR* aura in fine un effet délétère (15).

---

<sup>1</sup> Le gène hMYH code pour une protéine capable de reconnaître une base mutagène, qui de ce fait, favorise l'apparition des mutations du gène APC.

<sup>2</sup> Les microsatellites sont des séquences très polymorphes, constituées d'un nombre variable de di-, tri- ou tétranucléotides, en général situées dans des régions non codantes du génome.

Pour ces deux maladies, le dépistage génétique est généralement possible.

ii. La séquence adénome-cancer

➤ *Le premier modèle proposé par Fearon et Vogelstein*

Pour la majorité des cancers colorectaux, les cancers sporadiques, le modèle de cancérogénèse se déroule en 4 phases principales : *initiation* (menant à des cellules anormales qui peuvent être réparées ou entrer en apoptose), *promotion* (des altérations épigénétiques peuvent engendrer une lésion précancéreuse réversible), *progression* (conduisant à la formation d'une tumeur maligne irréversible) et *invasion* (dissémination des cellules tumorales).

Le premier modèle moléculaire de filiation adénome-cancer (16) faisait intervenir une suite d'altérations génétiques. La formation d'une tumeur maligne nécessite la mutation d'au moins quatre à cinq gènes impliquant des oncogènes (ras) et des gènes suppresseurs de tumeur (*APC*, *DCC*, *TP53*). Dans ce modèle, les altérations génétiques s'opèrent selon une séquence adénome-cancer bien définie (Figure 5) mais c'est l'accumulation totale des mutations géniques qui détermine les propriétés biologiques de la tumeur.

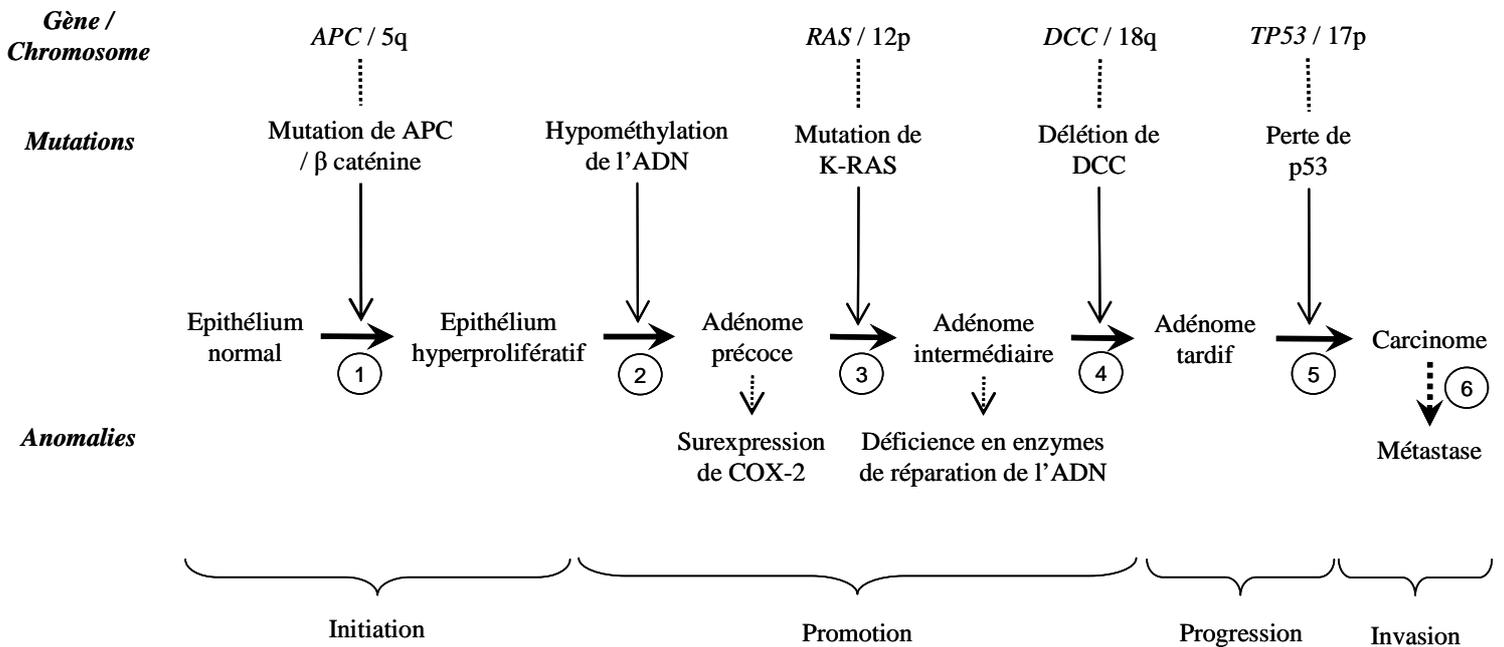


Figure 5 : Modèle moléculaire de la séquence adénome-cancer [d'après (16)]

Voici comment ont été décrites les 6 étapes du modèle présenté ci-dessus :

1 - Des mutations du gène *APC* peuvent être responsables de l'apparition de cryptes aberrantes sur l'épithélium colique normal.

2 - Les cellules en haut des cryptes se divisent sans être éliminées suffisamment rapidement, entraînant l'apparition d'un bourgeonnement. Ce dernier pourrait résulter d'une hypométhylation de l'ADN (phénomène épigénétique).

3 - La surexpression de la cyclo-oxygénase COX-2, enzyme de synthèse des prostaglandines, entraînerait une réaction inflammatoire. Cette dernière serait déclenchée par la mutation de *K-RAS*, un gène dont la fonction est essentielle à la signalisation cellulaire dans son état normal mais qui devient oncogène lorsqu'il est altéré.

4 - La transformation vers un adénome tardif peut être induite par une déficience en enzymes de réparation de l'ADN, mais plus certainement par la délétion de *DCC* (Deleted in Colon Carcinoma), un gène suppresseur de tumeur. Ce gène est impliqué dans les phénomènes de différenciation cellulaire du côlon et code pour une protéine de surface de l'épithélium colique. Une délétion sur le chromosome 18q, entraînant une perte de l'expression de *DCC*, contribue donc à la tumorigénèse.

5 - Une mutation du gène *TP53* entraîne une perte de la protéine P53 (qui est un élément central de régulation de la division cellulaire et qui permet normalement d'induire un arrêt du cycle cellulaire, d'en stimuler les réparations, ou de faire rentrer la cellule malsaine en apoptose), en faveur d'un processus dysplasique non contrôlé. Les cellules cancéreuses, à l'inverse des cellules saines, n'ont donc plus de capacité maximale de réplication et outrepassent la limite de Hayflick. Elles ne rentrent plus en apoptose et donnent lieu à un amas de cellules anormales désordonnées et hypervascularisées.

6 - A ce stade, la dysplasie est *in situ* mais les cellules tumorales sont capables de sécréter des enzymes comme les métalloprotéases matricielles qui digèrent les membranes et permettent ainsi l'invasion des tissus adjacents. Les cellules cancéreuses peuvent alors accéder à d'autres sites par la voie sanguine et le système lymphatique. Le cancer peut ainsi évoluer vers un stade invasif et migrer dans un foyer secondaire pour former des métastases.

➤ *Deux voies pour la même séquence*

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de distinguer deux mécanismes moléculaires mutuellement exclusifs de cancérogénèse colorectale, caractérisés par deux phénotypes, sans toutefois remettre en cause la séquence linéaire présentée dans le paragraphe précédent : un phénotype d'instabilité chromosomique (LOH), retrouvé également dans la PAF et un phénotype d'instabilité génétique (MSI ou RER), retrouvé dans le syndrome HNPCC.

▪ L'instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique est le type d'instabilité caractéristique de la PAF. Elle est aussi la voie majoritaire des cancers sporadiques (80 à 85%), et se traduit par des pertes alléliques sur les chromosomes 5, 8, 17, 18 et 22, associées à des mutations somatiques des gènes suppresseurs de tumeurs *TP53* et *APC* qui surviennent souvent également sur les chromosomes 5 et 17. Ainsi, ces mécanismes ont pour effet d'inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs. D'autre part, les pertes chromosomiques sont souvent associées à une hyperploïdie, favorisée par la mutation du gène *APC*. C'est pourquoi on regroupe ces cancers dans le phénotype LOH (*Loss Of Heterozygoty*). Ce type d'instabilité est très largement majoritaire pour les tumeurs distales (90%) alors qu'il ne représente que 30% des tumeurs proximales. (17)

▪ L'instabilité génétique microsatellitaire

Ce type d'instabilité est caractéristique du syndrome HNPCC et est retrouvée dans 15 à 20% des cancers colorectaux sporadiques. Elle est caractérisée par une instabilité génétique des microsatellites (d'où phénotype MSI) liée à un défaut de réparation de l'ADN (mutation somatique des gènes *MMR* et qui explique aussi le nom de phénotype RER, signifiant « erreurs de réplication »). Ces altérations mènent à un dysfonctionnement du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Les cellules des cancers à MSI sont diploïdes et les mutations de *TP53* et *APC* sont très rarement retrouvées. Ce type d'instabilité est beaucoup plus fréquent pour les tumeurs proximales (40%) que pour les tumeurs distales (5%) (17).

➤ *La voie de cancérogénèse des adénomes festonnés*

Cependant, des incohérences persistaient au sein du groupe des cancers non MSI (ou MSS pour Microsatellite stability). Ces incohérences concernaient deux éléments : d'une part un phénotype d'hyperméthylation des cytosines de séquence nucléotidique cytosine-guanine (ou CIMP), et d'autre part des mutations du gène *BRAF*, qui favoriseraient alors la prolifération cellulaire, et inhiberaient l'apoptose. Ces deux phénomènes étaient très corrélés mais ne s'observaient que dans environ 18% des cancers colorectaux, et presque jamais dans les adénomes « classiques », ni le syndrome HNPCC. En revanche, ils étaient très fréquents dans les cancers de type MSI, les polypes festonnés et surtout les adénomes festonnés sessiles (SSA), notamment de localisation proximale. En fait, la mutation *BRAF* interviendrait très tôt, dès le stade de polype hyperplasique et sa fréquence augmenterait avec le degré de dysplasie ; elle serait le socle de la voie de cancérogénèse des adénomes festonnés. Couplée à l'hyperméthylation de CIMP sur des gènes de type *IGFBP7* (qui est un médiateur de la sénescence des cellules, induite par p53, lorsqu'il n'est pas inactivé), la mutation de *BRAF* favoriserait l'initiation du cancer colorectal. La progression passerait ensuite par l'activation de la voie Wnt via la méthylation et donc l'inactivation du gène *MCC* (*Mutated in Colorectal Cancer*), qui en temps normal supprime la signalisation Wnt en interagissant directement avec la  $\beta$ -caténine. Pour les tumeurs proximales, l'inactivation de *MLH1* (impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN) avec l'apparition d'une instabilité des séquences microsatellites pourrait expliquer le passage du stade d'adénome festonné sessile au cancer colorectal de type MSI, surtout que la méthylation de *MLH1* a essentiellement lieu dans le côlon proximal. D'autre part il existerait une voie alternative. En effet, même si *BRAF* et *KRAS* empruntent les mêmes voies de signalisation, la mutation *KRAS* est plus souvent associée à un phénotype CIMP-low que CIMP-high, ainsi qu'à l'inactivation du gène de réparation de l'ADN *MGMT* (*Methylguanine Methyltransferase*), impliqué dans la correction des anomalies génétiques survenant lors de la réplication de l'ADN. Ceci suggère donc une voie alternative, qui pourrait expliquer une partie des cancers distaux, avec un statut MSI-low ou MSS (Microsatellite stability) (18).

Toutes ces observations ont mené à envisager un nouveau modèle moléculaire de cancérogénèse colorectale, avec de multiples voies possibles, mais basées essentiellement sur le statut MSI et le statut CIMP. Des voies différentes pour les adénomes festonnés sessiles ont notamment été proposées selon la localisation de ces tumeurs (Figure 6) (18).

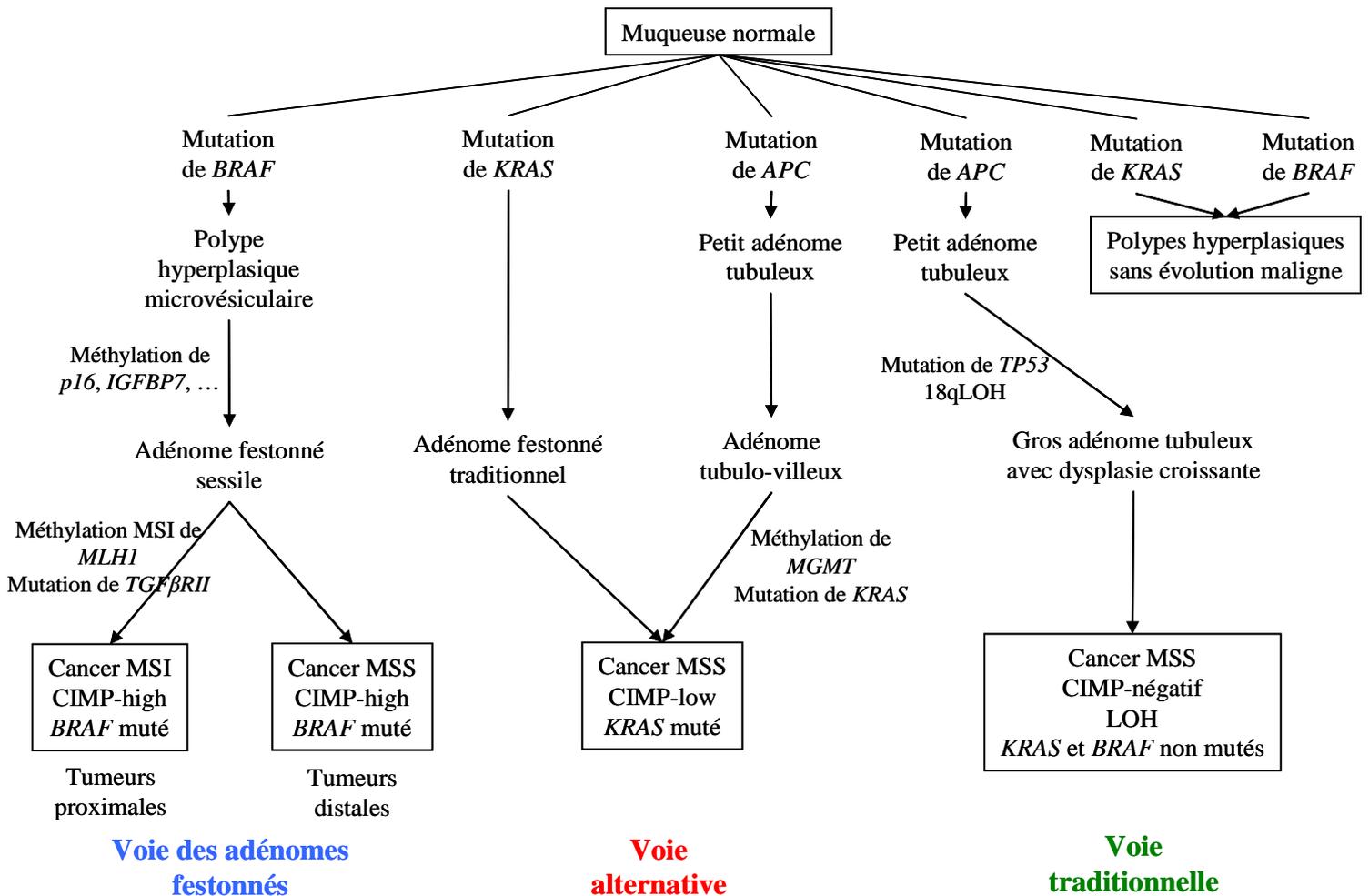


Figure 6 : Schéma des différentes voies possibles de la cancérogénèse colorectale [d'après (18)]

## 1.2. Epidémiologie descriptive des tumeurs colorectales

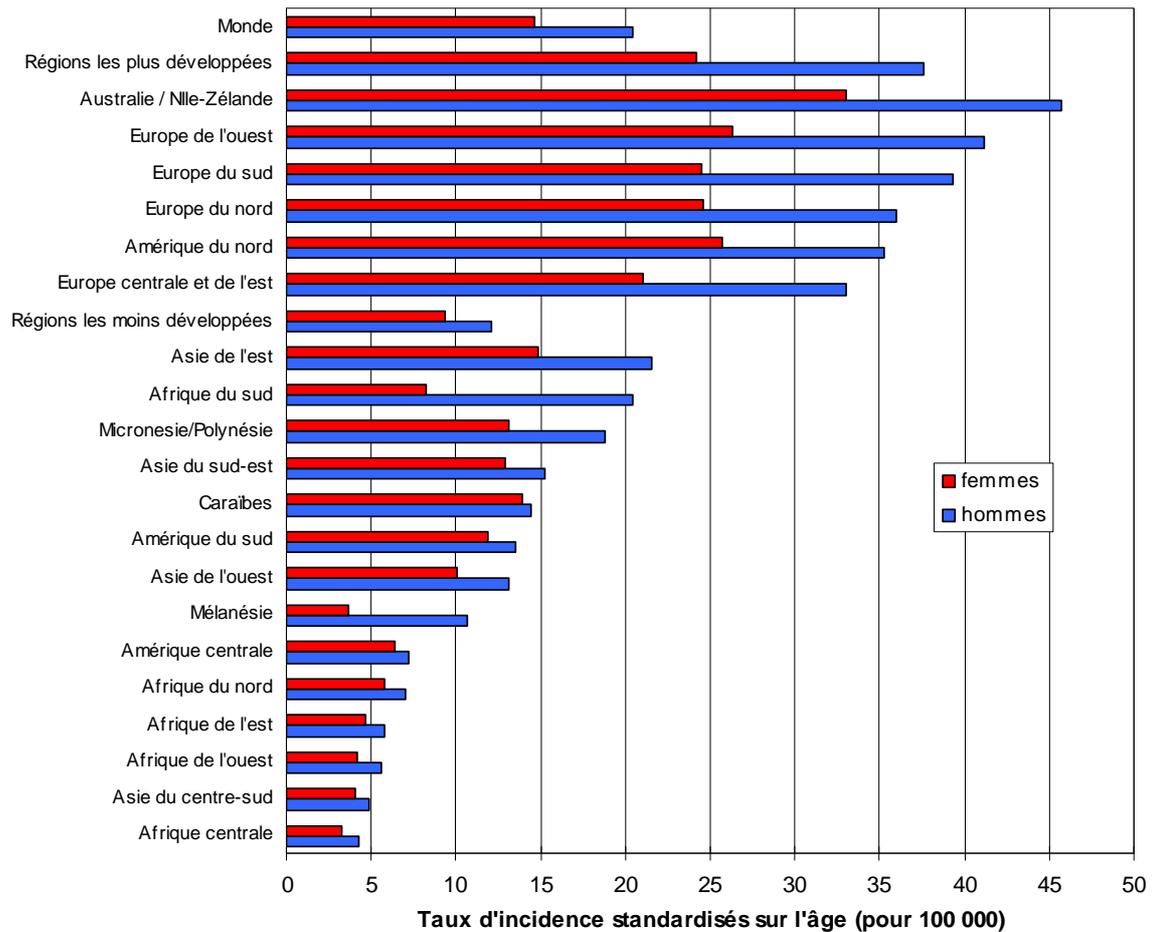
### a. Le cancer

#### i. Le cancer colorectal dans le monde

Le cancer colorectal est l'un des plus fréquents avec une estimation pour 2008 de 1,2 millions de nouveaux cas et 608 700 décès dans le monde (19). Les taux d'incidence les plus élevés se trouvent en Australie et Nouvelle-Zélande et plus généralement dans les pays les plus développés (toute l'Europe, l'Amérique du Nord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, et de façon récente le Japon) (Figure 7). En revanche, ce cancer est beaucoup moins fréquent dans les pays moins développés (toute l'Afrique, l'Asie sauf le Japon, l'Amérique latine et les

Caraïbes, la Mélanésie, la Micronésie et la Polynésie). On peut donc dire que le cancer colorectal est un cancer des pays riches.

Quelles que soient les populations considérées le cancer colorectal est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Dans les pays développés, en 2008, les taux d'incidence standardisés sur l'âge étaient de 37,6 et 24,2 pour 100 000 pour les hommes et les femmes respectivement, et les taux de mortalité de 15,1 et 9,7 respectivement (19).

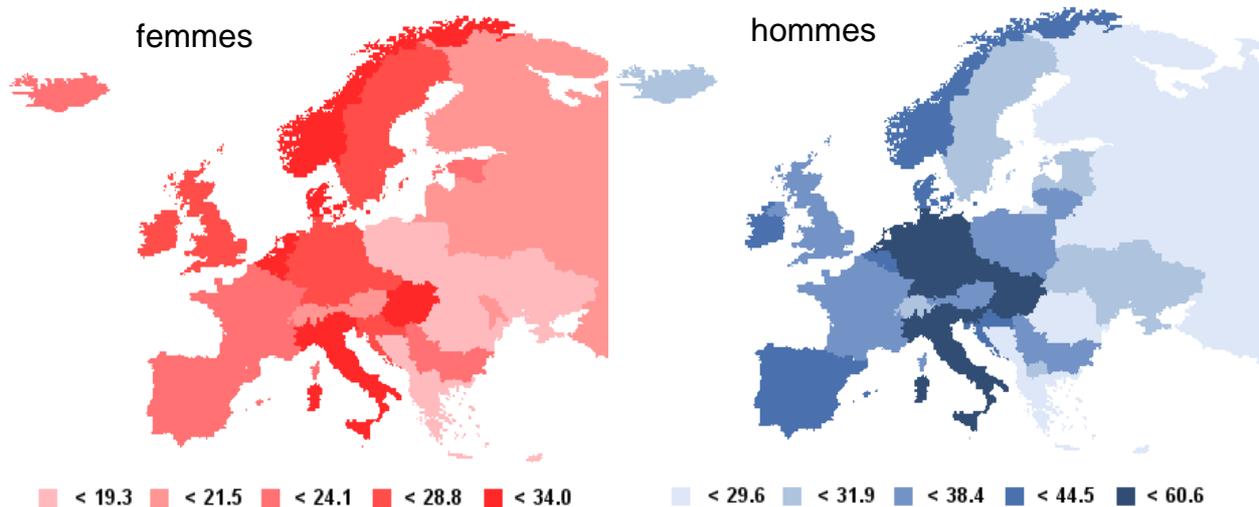


**Figure 7 : Taux d'incidence standardisés sur l'âge par sexe et selon la région du monde en 2008 [source (19)]**

Dans les pays développés, le cancer colorectal est le troisième cancer diagnostiqué le plus fréquemment chez les hommes (après les cancers du poumon et de la prostate) et le deuxième chez les femmes (après le cancer du sein). En termes de mortalité, il est le deuxième chez les hommes (le cancer de la prostate passant en troisième position) et le troisième chez les femmes (le cancer du poumon passant devant le cancer colorectal). En revanche, dans les pays moins développés, les cancers de l'estomac ou du col de l'utérus passent devant le cancer colorectal (19).

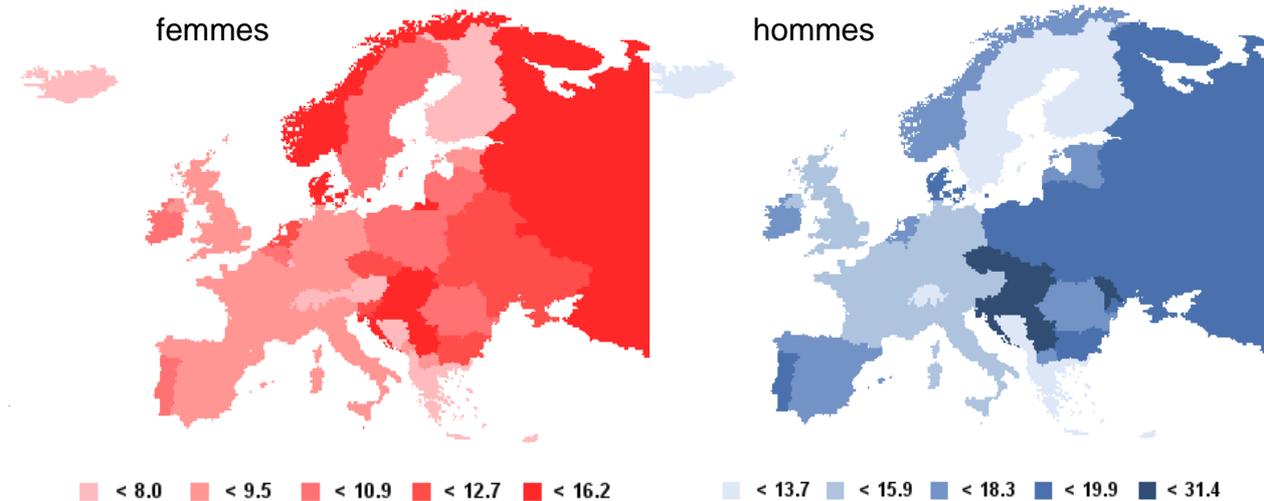
ii. Le cancer colorectal en Europe

Il existe aussi des disparités au sein de l'Europe, avec des taux d'incidence variables selon les pays, sans qu'il existe de gradient bien identifiable (Figure 8). La répartition est à peu près similaire entre les hommes et les femmes. Les pays avec les taux d'incidence les plus faibles sont la Grèce, Chypre, et les pays de l'ex-URSS. En revanche, les pays avec les taux d'incidence les plus élevés sont les pays du centre de l'Europe, et notamment l'Italie, l'Allemagne, la Hongrie, la Tchéquie et la Slovaquie. Les pays de la façade méditerranéenne, dont la France, ont des taux d'incidence intermédiaires (20).



**Figure 8 : Carte d'Europe des taux d'incidence de cancer colorectal pour 100 000, standardisés sur l'âge (référence monde)**  
[source (20)]

En revanche, en ce qui concerne la mortalité, on observe un gradient est-ouest avec les taux de mortalité les plus importants dans les pays de l'Est de l'Europe (Figure 9). Les pays avec le taux de mortalité le plus bas sont les pays européens les plus riches ; les populations ont accès au dépistage (ce qui entraîne certainement un diagnostic des cancers à un stade précoce et donc curable), et à des traitements coûteux moins disponibles ou moins accessibles à une large partie de la population dans les pays moins riches.



**Figure 9 : Carte d'Europe des taux de mortalité de cancer colorectal pour 100 000, standardisés sur l'âge (référence monde)**  
[source (20)]

### iii. Le cancer colorectal en France

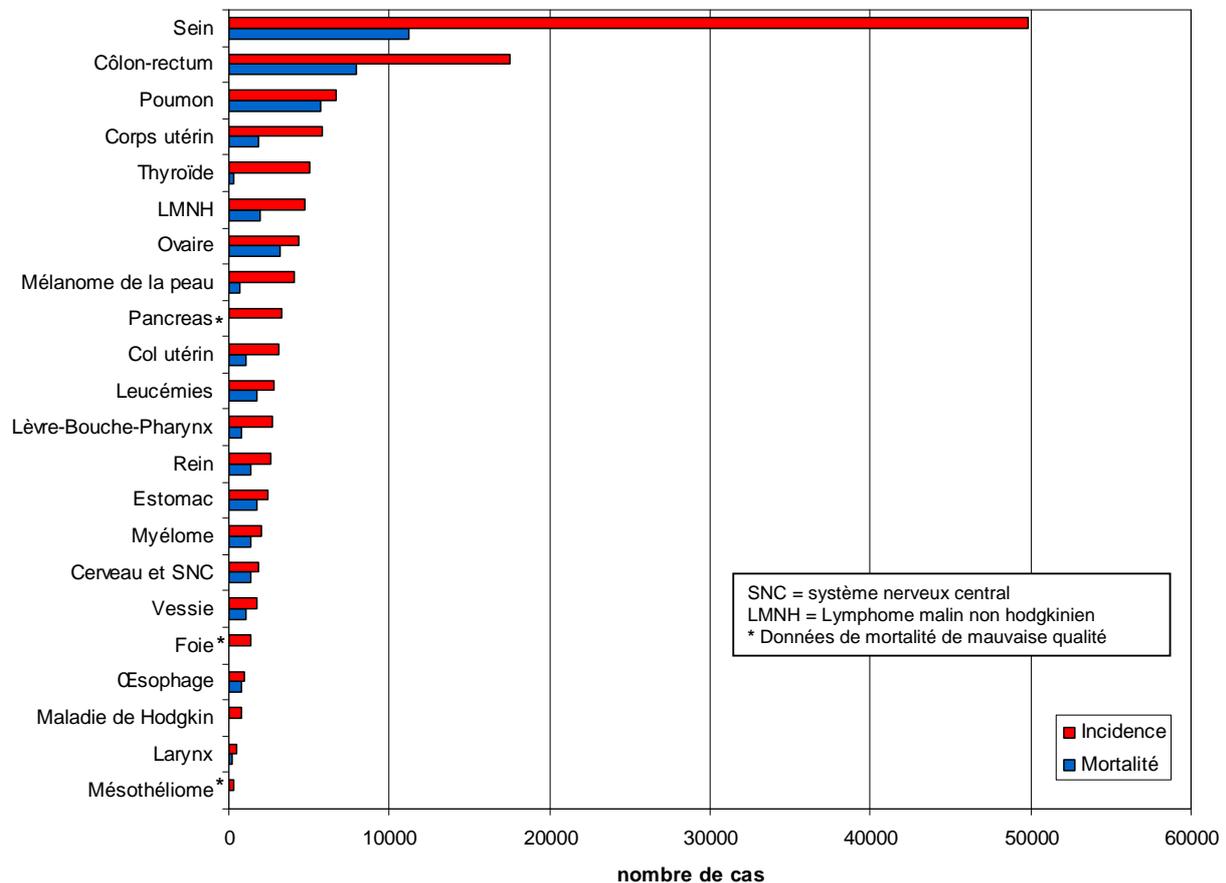
#### ➤ *Incidence et mortalité*

En France, les données de mortalité par cancer sont disponibles à partir des certificats de décès pour tout le territoire national et sont codées par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'INSERM.

En revanche, il n'existe pas de registre des cancers à l'échelle nationale, et de ce fait, l'incidence nationale du cancer n'est pas directement mesurable. Elle est estimée à partir d'une modélisation des données des registres régionaux et départementaux du réseau FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité (FRANCIM). Le premier registre départemental a été mis en place en 1975 dans le Bas-Rhin, et le réseau continue à s'étendre, le dernier registre général à avoir été créé étant celui de Lille et sa région, en 2005. En 2009, on pouvait ainsi dénombrer 14 registres généraux et 9 registres spécifiques de certains sites de cancer (dont trois spécifiques aux cancers digestifs), couvrant ainsi en moyenne 20% de la population française (21). Avec une estimation de 17 500 nouveaux cas environ en 2005 en France, le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes françaises, après le cancer du sein et avant le cancer du poumon (Figure 10). Chez les hommes, il se place en troisième position après les cancers de la prostate et du poumon, avec environ 19 900 nouveaux cas en 2005. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge en France ont été estimés pour 2005 à 37,7 and 24,5 pour 100 000 pour les hommes et les femmes respectivement, avec

un sex-ratio de 1,5. En termes de mortalité par cancer en France, le cancer colorectal occupe également le deuxième rang chez les femmes et le troisième chez les hommes (21).

En revanche, contrairement à l'Europe, les différences de taux d'incidence à l'échelle du pays sont modérées (22)



**Figure 10 : Nombre de cas de cancers incidents et nombre de décès par cancer estimés chez la femme par ordre de fréquence décroissante en 2008 en France [source (21)]**

➤ *Tendances évolutives*

L'incidence du cancer colorectal a augmenté chez les hommes comme chez les femmes jusqu'aux années 2000 environ, avec cependant une augmentation plus marquée chez les hommes que chez les femmes (Figure 11). Depuis, ce taux est stable, on observe même une ébauche de diminution chez les hommes (21), ce qui est cohérent avec ce qui est observé aux Etats-Unis depuis le milieu des années 1980 (23). Cependant, on peut supposer que la mise en place du dépistage organisé en France depuis le milieu des années 2000 va entraîner une augmentation artificielle de l'incidence du cancer colorectal. Parallèlement, la mortalité par cancer colorectal a globalement diminué au cours des cinquante dernières années. On peut

cependant distinguer deux phases, une première phase jusqu'à la fin des années 1970, où l'on observe une augmentation de la mortalité chez les hommes et une faible diminution chez les femmes, et après cette date la mortalité a diminué de manière importante pour les deux sexes (24).

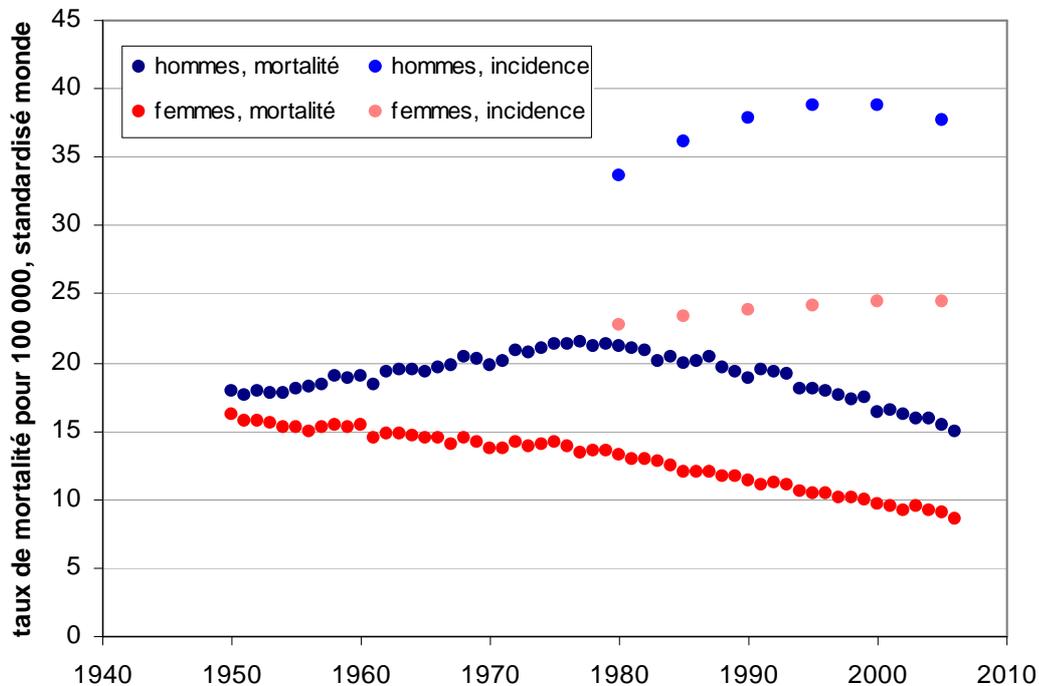
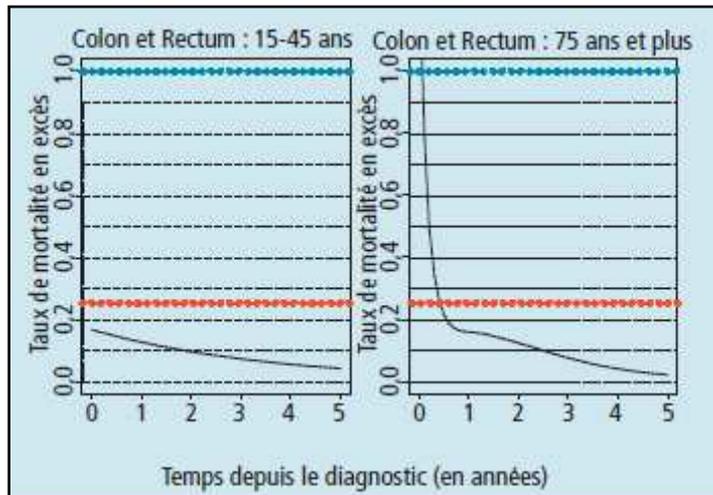


Figure 11 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité en France de 1950 à 2005 [sources (21;24)]

➤ *Survie et taux de mortalité en excès*

Un autre indicateur important à prendre en compte est la survie (souvent donnée à 5 ans) après cancer. En effet, en termes de santé publique, un cancer rare mais avec un taux de survie à 5 ans très faible (comme le cancer du poumon, avec une survie à 5 ans d'environ 15%) peut être de la même importance qu'un cancer plus fréquent mais avec un bien meilleur taux de survie à 5 ans (comme c'est le cas pour les cancers du sein chez les femmes ou de la prostate chez les hommes, avec des survies relatives à 5 ans standardisées sur l'âge de 84% et 77% respectivement). Le cancer colorectal se trouve à une place intermédiaire, puisque la survie à 5 ans a été estimée à 55% chez les hommes et 57% chez les femmes (25). Même si la survie à 5 ans du cancer colorectal reste modérée, elle s'est nettement améliorée ces dernières années. En effet, une étude sur les données du registre bourguignon des cancers digestifs, rapporte que la survie à 5 ans est passée de 33% à la fin des années 1970 à 55% au milieu des années 1990, notamment grâce à une prise en charge plus précoce et à une amélioration des thérapeutiques (26).

Malgré tout, certains facteurs modulent énormément la survie du cancer colorectal, et notamment l'âge au diagnostic. Chez les sujets âgés (> 75 ans), l'excès de mortalité dû à ce cancer se concentre surtout dans les premiers mois suivant le diagnostic de cancer, puis diminue de manière régulière ensuite (27). En revanche, chez les sujets jeunes, l'évolution de la mortalité en excès est beaucoup plus homogène (Figure 12).



**Figure 12 : Evolution du taux de mortalité en excès jusqu'à 5 ans après le diagnostic pour le cancer du côlon-rectum chez les sujets jeunes (15-45 ans) et âgés ( $\geq 75$  ans)**  
[source (27)]

La survie à 5 ans est aussi fortement modulée par le stade au diagnostic. En effet, pour le cancer colorectal, si la survie relative à 5 ans des cancers diagnostiqués à un stade précoce est de 87% en France, elle n'est plus que de 27% pour des cancers diagnostiqués à un stade métastatique (28).

#### b. Les adénomes

Il est impossible d'estimer l'incidence des adénomes colorectaux car ces tumeurs sont asymptomatiques et peuvent être apparues plusieurs années avant le diagnostic, certains adénomes ne seront même jamais détectés. On parle donc pour ces tumeurs bénignes uniquement de prévalence ou de récurrence.

##### i. La prévalence

Dans un premier temps, la prévalence des adénomes colorectaux a été estimée par des études autopsiques qui permettaient l'examen de la totalité du gros intestin (côlon et rectum) (29). Ces études ont montré que la prévalence augmentait avec l'âge, et que la prévalence des

adénomes pouvait atteindre 50% chez les sujets âgés (plus de 70 ans) dans certaines populations, comme des hommes résidant à New York. D'autre part dans la majorité des études présentées dans cette revue de la littérature (29), la prévalence des adénomes était plus importante chez les hommes que chez les femmes. Cependant, les études plus récentes ont estimé la prévalence des adénomes à partir de coloscopies et non d'autopsies, et les taux de prévalence se révèlent plus faibles que dans les anciennes études autopsiques. Ainsi, la prévalence des adénomes serait de 10% en moyenne après sigmoïdoscopie et de plus de 25% après coloscopie (30). Cependant, une des raisons pouvant expliquer ces différences entre études serait que les populations participant aux études basées sur les coloscopies sont souvent particulières, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats de ces études à la population générale.

Le taux de diagnostic d'adénomes dans la population française, et les évolutions de ce taux depuis le milieu des années 1975 jusqu'au début des années 2000 ont été récemment publiés (31). Ainsi, sur la période 1997-1999, les taux standardisés sur l'âge de diagnostic du premier adénome étaient de 100,4 et 67,4 pour 100 000 pour les hommes et les femmes respectivement. Au cours des 25 dernières années, le taux de diagnostic du premier adénome (et notamment lorsqu'il s'agit d'un adénome avancé), a augmenté et ce pour les deux sexes ; à l'inverse, le sex-ratio hommes/femmes qui était proche de 3 à la fin des années 1975 a fortement diminué pour atteindre en 2000 une valeur d'environ 1,5. D'autre part, les auteurs ont estimé la proportion de personnes porteuses d'un adénome sur la période de suivi. En prenant en compte à la fois les résultats des taux de diagnostic d'adénomes, ainsi que les résultats d'une étude autopsique antérieure qui avait estimé la prévalence des adénomes dans cette même région (environ 35% pour les hommes et 25% pour les femmes), les auteurs ont estimé qu'environ 27% et 22% des hommes et des femmes étaient porteurs d'un adénome.

Enfin, le taux de détection d'adénomes lors des coloscopies est aujourd'hui reconnu comme étant un critère important pour l'évaluation de la qualité des coloscopies : il est considéré que ce taux, chez les sujets de plus de 50 ans et asymptomatiques, doit être au minimum de 25% et 15% respectivement pour les hommes et les femmes (32).

Tous ces chiffres convergent vers une estimation de la prévalence des adénomes dans la population générale de l'ordre de 20%, avec une prévalence un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

ii. La récurrence

D'autres études se sont penchées sur l'estimation de la récurrence des adénomes après une première ablation. Une ancienne revue de la littérature rapporte que le taux de récurrence dans les 3 à 4 ans après un premier diagnostic d'adénome colorectal, se situe entre 15% et 60% (29). D'autre part, la nature des lésions trouvées lors de la première coloscopie est associée aux résultats de la deuxième coloscopie (33). En effet, le fait d'avoir plusieurs adénomes, d'avoir au moins un adénome à haut risque, ou d'avoir un adénome dans le côlon proximal est associé à un risque plus élevé de récurrence d'adénome. De même, le fait d'avoir eu un adénome à dysplasie de haut grade diagnostiqué à la première coloscopie a été associé à un doublement du risque de récurrence d'adénome avancé.

c. Variations des estimations selon la localisation des tumeurs

Toutes les estimations présentées dans les paragraphes précédents sont cependant à moduler selon certains facteurs. Comme déjà mentionné plus haut, le cancer colorectal est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un sex-ratio moyen de 1,5. De même, l'incidence et la mortalité varient avec l'âge au diagnostic. Cependant, l'épidémiologie descriptive des tumeurs colorectales est aussi fonction de la localisation des lésions.

En effet, les taux d'incidence et de mortalité des cancers colorectaux sont différents selon leur localisation, avec souvent une incidence plus élevée dans le rectum, le sigmoïde ou le caecum que dans les autres localisations (34-36). Les femmes ont proportionnellement plus tendance à développer un cancer dans le côlon proximal et les hommes dans le rectum. Ceci génère des différences de sex-ratio selon localisation ; généralement dans les populations blanches occidentales, on trouve des sex-ratios homme/femme de l'ordre de 1 dans le côlon droit, entre 1,3 et 1,5 dans le côlon gauche et entre 1,5 et 2 dans le rectum selon les populations (34-36). Dans les pays nordiques, entre les années 1960 et 2000, l'incidence a évolué différemment selon la localisation. Pour les hommes comme pour les femmes, une augmentation importante et continue a été observée pour les tumeurs proximales sur toute la période, alors que pour les tumeurs distales et du rectum, l'incidence a fortement augmenté jusqu'au milieu des années 1980, mais cette augmentation s'est ensuite ralentie (36). Dans la population japonaise également, l'incidence a plus augmenté ces dernières années dans le côlon droit que dans le côlon gauche ou le rectum (37). De même, le taux de diagnostic d'adénome en Bourgogne a augmenté de façon continue et importante entre 1975 et 2000 pour les tumeurs du côlon droit,

alors que pour le côlon gauche et le rectum, l'augmentation s'est ralentie dès le milieu des années 1980 (31).

### **1.3. Les principaux facteurs de risque ou protecteurs des tumeurs colorectales**

De très nombreuses études épidémiologiques ont investigué les relations entre des potentiels facteurs de risque ou protecteurs et le risque de développer une tumeur colorectale. Ces données ont été résumées dans des méta-analyses ou revues de la littérature. L'objet de ce paragraphe est donc de dresser un portrait rapide de l'état des connaissances actuelles sur les principaux facteurs de risque des tumeurs colorectales.

#### **a. Alimentaires**

Dans un rapport de 2009, il a été estimé qu'environ 45% des cancers colorectaux pourraient être évités par une alimentation, une activité physique et une corpulence optimisées, dans des pays tels que les Etats-Unis ou le Royaume-Uni qui ont des modes de vie assez proches du nôtre (38). Cette estimation était basée sur les conclusions d'un précédent rapport publié en 2007 sur les relations entre alimentation et risque de différents cancers (39), dans lequel étaient présentées une revue de la littérature ainsi que les méta-analyses disponibles. A l'issue de ce travail, les diverses associations étudiées ont été classées selon leur niveau de preuve. Ainsi, pour le cancer colorectal, parmi les associations convaincantes retrouvait-on une diminution de risque associée à l'activité physique et une augmentation de risque associée à une forte corpulence, notamment abdominale, une taille adulte élevée, ou à la consommation de viande rouge et de charcuterie, ainsi que celle de boissons alcoolisées, chez les hommes. Sont considérées comme probables les associations inverses avec les aliments contenant des fibres, l'ail, le lait et le calcium, et les associations directes avec la consommation d'alcool chez les femmes. Les associations décrites pour d'autres aliments ou nutriments ont été classées en preuves limitées à très limitées (Annexe C). Les données de ce rapport sont régulièrement mises à jour ; ainsi l'association avec l'alcool chez la femme, avec 6 études supplémentaires par rapport à la version précédente, est plus convaincante. En revanche, l'ajout d'études sur les fruits et légumes ou les folates ne change pas les résultats et donc le niveau de preuves (40). Les études sur les adénomes sont moins abondantes que sur les cancers, mais trouvent généralement des associations similaires à celles décrites pour les cancers (41-44).

b. Non alimentaires

Si l'alimentation, la sédentarité et l'anthropométrie expliqueraient près de la moitié des cancers colorectaux, il existe d'autres facteurs de risque encore mal connus. En dehors des deux maladies génétiques autosomiques dominantes décrites plus haut, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré sont associés à une augmentation de risque de tumeurs colorectales avec un risque doublé par rapport aux sujets sans antécédent familial (45-47). Le tabagisme actif et surtout la durée de tabagisme, ont également été associés à une augmentation d'incidence et de mortalité par cancer colorectal (48). Le tabac a notamment été associé à une augmentation de risque de polypes festonnés (49) et de cancers issus des adénomes festonnés (50). La prise d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été associée à une diminution de risque de tumeurs colorectales (51-53). L'association avec le niveau d'éducation ou le statut socio-économique varie selon les pays, avec une diminution de risque en Amérique du Nord chez les sujets de niveau socio-économique élevé mais une augmentation de risque en Europe (54).

## **2. Coloscopie et risque de tumeurs colorectales**

### **2.1. Le dépistage de masse en France**

Comme présenté dans la première partie d'introduction, le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents, avec des taux de survie à 5 ans qui restent modérés. D'autre part, la majorité de ces cancers se développent à partir de lésions précancéreuses bénignes. La fréquence et la gravité du cancer, la possibilité de le prévenir par l'ablation d'une lésion bénigne sont des critères nécessaires à la mise en place d'un dépistage généralisé à la population à risque moyen (population de plus de 50 ans sans facteur de prédisposition connu pour le cancer colorectal), auxquels il faut ajouter la disponibilité d'un test peu coûteux, efficace, sans danger et peu contraignant pour la population. Si la coloscopie est l'examen qui permet le diagnostic des cancers et celui des adénomes colorectaux (le plus souvent asymptomatiques) ainsi que leur traitement par exérèse endoscopique, il est trop invasif et trop coûteux pour pouvoir être l'examen de base d'un dépistage de masse.

En revanche, le test de recherche de sang dans les selles est la solution qui a été retenue. Deux types de tests existent : les tests au gâïac, qui révèlent la présence de peroxydase dans les selles et ne sont pas spécifiques de l'hémoglobine humaine, ou les tests immunologiques, spécifiques de l'hémoglobine humaine. Ce sont les tests au gâïac qui sont utilisés actuellement pour le dépistage de masse car les seuls à être validés à l'époque du lancement de la campagne (55-58). La mise en place du dépistage de masse s'est faite progressivement, tout d'abord dans 21 départements « pilotes » à partir de 2003, avec ensuite la décision en 2005 de l'élargir à l'ensemble du territoire, ce qui a été effectif fin 2008. Ainsi, en France, le dépistage de masse consiste à faire réaliser tous les deux ans un test Hémocult<sup>®</sup> (test de recherche de sang dans les selles au gâïac) aux sujets à risque moyen, âgés de 50 à 74 ans et asymptomatiques. Afin d'optimiser le taux de participation et donc l'efficacité du dépistage, les médecins traitants jouent un rôle prépondérant puisqu'ils décident de l'orientation de leur patient vers ce dépistage ou non et ils sont les plus à même de le convaincre de réaliser le test (59).

En 2008, la Haute Autorité de Santé a préconisé le remplacement de l'utilisation du test au gâïac par des tests immunologiques, plus sensibles et dont la lecture des résultats est automatisée (60). Cependant des questions concernant les modalités optimales d'utilisation de ces tests (quel test utiliser, quelle est leur stabilité notamment) pour lesquelles des réponses

existent aujourd'hui (61) ont freiné la mise en œuvre de cette mesure. Une dernière option serait d'utiliser des tests moléculaires de mutations d'ADN fécal, mais ces derniers n'en sont encore qu'au stade du développement.

Finalement, quelle que soit la solution adoptée, en cas de résultat positif du test, une deuxième étape consiste à réaliser une coloscopie afin de déterminer l'origine du saignement.

## **2.2. La coloscopie en France**

Avant 2003, et la mise en place du dépistage organisé, les indications de coloscopie étaient des douleurs ou des signes indiquant une pathologie intestinale, des rectorragies ou la découverte de sang occulte dans les selles, des troubles du transit (constipation, diarrhée, ou alternance des deux) apparus après 50 ans, mais aussi un risque génétique élevé (un antécédent familial de cancer colorectal diagnostiqué avant 60 ans chez un apparenté au premier degré (parents, enfants, fratrie), ou un antécédent personnel de cancer ou d'adénome colorectal) ou un risque génétique très élevé (PAF ou syndrome HNPCC) (62).

En 2008, une étude basée sur les résultats de coloscopies effectuées sur deux jours consécutifs par un échantillon de gastro-entérologues français, a estimé qu'environ 1 150 000 coloscopies avaient été pratiquées au cours de cette même année, avec une baisse par rapport à une étude similaire effectuée 2 ans auparavant (63). La majorité des coloscopies effectuées étaient complètes, avec un taux d'échec de l'ordre de 5%, alors qu'il était proche des 10% en 2001. Les principales raisons des échecs étaient techniques. D'autre part, concernant les indications, la majorité des coloscopies avaient été indiquées pour des troubles digestifs (57%) et 33% des coloscopies avaient pour indication le dépistage (en majorité pour antécédents familiaux). Une polypectomie a été effectuée dans 27% des coloscopies effectuées. Cependant, ces chiffres se basent sur des données obtenues auprès de gastro-entérologues volontaires. Il est donc possible que certains chiffres soient surestimés, comme la proportion de coloscopies complètes, même si les deux jours à renseigner avaient été tirés au sort.

## **2.3. Lien entre coloscopie et risque de tumeurs colorectales**

Comme présenté plus haut, la coloscopie est l'examen de référence pour la détection des tumeurs colorectales bénignes ou malignes, mais aussi pour l'ablation des lésions à risque de cancérisation. Son efficacité dépend de plusieurs critères, dont la qualité de la préparation et l'expérience du praticien. Ces deux critères fondamentaux se sont nettement améliorés,

cependant des questions ont été récemment soulevées sur l'efficacité de cet examen pour prévenir les tumeurs du côlon droit, qui peuvent ne pas être détectées au cours d'une coloscopie incomplète.

Les résultats des études citées dans cette partie sont décrits en Annexe D.

a. Les premières études

i. Polypectomie

Le but de la coloscopie consiste à rechercher une lésion sur le cadre colique et le cas échéant à retirer cette ou ces lésions. C'est pourquoi une des premières approches a consisté à étudier l'efficacité de la polypectomie afin d'approcher l'efficacité de la coloscopie. La première étude à avoir été publiée sur le sujet a été menée au Royaume-Uni (13) et incluait 1618 sujets ayant subi une polypectomie pour adénome distal, parmi lesquels 49 ont développé un cancer. Les auteurs ont mis en évidence que les caractéristiques histopathologiques de l'adénome initial étaient très associées au risque de développer un cancer par la suite. D'autre part, les patients qui avaient développé un cancer du rectum au cours du suivi étaient aussi le plus souvent ceux pour lesquels l'excision de la lésion initiale n'avait pas été complète. D'autres études ont précisé ces résultats, notamment celle de Winawer et al (10), qui se base sur une population de 1418 sujets ayant bénéficié d'une polypectomie pour adénome à la coloscopie index complète et sans antécédent personnel ou familial de pathologie intestinale. A la fin du suivi, 5 personnes avaient développé un cancer, pour une incidence observée de 0,6 pour 1000 personnes-années. Ce taux a ensuite été comparé à celui de 3 autres bases de données : le groupe A, de patients de la Mayo Clinic (cohorte de 216 personnes avec de gros polypes non enlevés), le groupe B, de patients d'un hôpital londonien (1618 personnes qui ont eu une exérèse de polype distal) et le groupe C, de population américaine générale (données du SEER). L'incidence observée dans la cohorte était inférieure de 76, 88 et 90 % par rapport aux incidences observées des groupes C, B et A respectivement.

Ces résultats étaient donc très en faveur de l'hypothèse d'une réduction de risque de cancer colorectal après exérèse des adénomes.

ii. Mortalité par cancer

Plusieurs études ont par ailleurs cherché à évaluer le lien entre sigmoïdoscopie et mortalité par cancer colorectal. En effet, au début des années 1990, deux études américaines

rétrospectives se sont intéressées au lien entre sigmoïdoscopie (qui explore le côlon gauche et le rectum) et mortalité par cancer colorectal, afin de parer au manque de données publiées sur l'intérêt de cet examen dans le cadre du dépistage du cancer colorectal (64;65). Un autre but était de comparer cette méthode par rapport à la recherche de sang dans les selles ou au toucher rectal, afin de déterminer quelle serait la méthode la plus appropriée à mettre en place pour un dépistage. Dans la plus petite des deux études (66 cas pour 196 témoins) (65), les auteurs ont observé une diminution de risque de 80% de la mortalité par cancer associée au fait d'avoir déjà passé au moins une sigmoïdoscopie, alors que la recherche de sang dans les selles ou le toucher rectal n'étaient pas associés à une diminution de la mortalité par cancer colorectal. Dans l'autre étude (261 cas pour 868 témoins) (64), une sigmoïdoscopie passée dans les dix ans précédents était associée à une diminution de 70% de la mortalité par cancer distal. D'autre part, dans aucune des deux études, la mortalité par cancer proximal n'était associée significativement à la sigmoïdoscopie. Ce résultat pouvait être attendu puisqu'il s'agissait de tumeurs développées dans la partie du côlon non examinée lors de la sigmoïdoscopie.

En 1995, une étude cas-témoins basée sur une très large population de vétérans de l'armée américaine (4411 décès pour un suivi d'1,9 millions de personnes) a publié des résultats sur l'association entre mortalité par cancer colorectal et sigmoïdoscopie ou coloscopie (66). La sigmoïdoscopie était associée à une diminution de la mortalité de l'ordre de 35%, alors que cette diminution atteignait 55% avec la coloscopie. Cependant, les intervalles de confiance se recouvraient, et les classes n'étaient pas complètement mutuellement exclusives, ce qui ne permettait pas de tester la différence de résultats entre les deux examens.

### iii. Incidence de cancer colorectal

En 1995, les mêmes auteurs ont également publié des résultats sur l'association entre coloscopie ou sigmoïdoscopie et incidence de cancer colorectal (67). Comme dans l'étude sur la mortalité présentée ci-dessus, cette étude cas-témoins, s'appuyait sur une population de très grande taille, avec un suivi de plus d'1,5 millions de personnes et la survenue de 8722 et 7629 cas de cancers du côlon et du rectum respectivement. Les auteurs ont rapporté une diminution de risque de cancer du côlon ou du rectum de l'ordre de 50% associée à un antécédent de sigmoïdoscopie ou de coloscopie, les résultats étant similaires pour les cancers survenus dans le rectum ou dans le côlon.

b. Une accumulation de preuves

Plusieurs études publiées par la suite ont permis d'affiner ces premiers résultats et d'accumuler les preuves de l'efficacité de la coloscopie ou de la sigmoïdoscopie dans la réduction de l'incidence et l'amélioration de la survie du cancer colorectal.

i. Des essais sur la sigmoïdoscopie

Trois essais randomisés sur l'efficacité de la sigmoïdoscopie ont à l'heure actuelle été publiés. Le premier reposait sur une petite population norvégienne qui consistait en un groupe d'intervention de 400 personnes à qui il avait été proposé une sigmoïdoscopie en début de suivi (suivie d'une coloscopie si nécessaire) et un groupe de 399 témoins sans proposition d'examen à l'inclusion (68). A la fin du suivi, 13 ans plus tard, il a été proposé à tous les participants de l'étude de passer une coloscopie. L'incidence de cancer colorectal était plus faible dans le groupe intervention que dans le groupe témoin. Deux autres essais randomisés de grande envergure en Norvège et au Royaume-Uni ont récemment été publiés (69;70). L'étude norvégienne a mis en évidence une diminution de la mortalité par cancer colorectal de 27%, voire même 37% pour le rectum et le sigmoïde (70). L'essai britannique, comprenant plus de 160 000 personnes et 2500 cas, a également montré une diminution de l'incidence de cancer colorectal de 23% chez les personnes ayant passé une sigmoïdoscopie, mais limitée à la partie distale (avec 36% de réduction sur cette partie) (69).

ii. Prise en compte du stade au diagnostic des cancers

Une étude américaine disposant de nombreuses variables d'ajustement et basée sur une population d'hommes travaillant dans le domaine médical a également observé une association inverse entre le fait d'avoir passé un examen endoscopique et l'incidence de cancer colorectal distal (71). Aucune association n'était observée sur le côlon proximal, mais l'examen endoscopique consistait majoritairement en une sigmoïdoscopie. En revanche, les résultats suggéraient une diminution d'incidence de cancer plus marquée sur les tumeurs diagnostiquées à un stade tardif (stade 3 ou 4) qu'à un stade précoce (stade 1 ou 2). Une étude allemande, bien que disposant d'une population assez réduite, a aussi observé une réduction d'incidence plus marquée sur les cancers diagnostiqués à un stade tardif (72). Une étude américaine basée sur un pool de 3 essais randomisés dont les participants avaient tous bénéficié de l'exérèse d'au moins un adénome (73), a observé que les cancers détectés après polypectomie, l'étaient souvent à un stade précoce. Ce résultat est donc cohérent avec ceux

des études précédentes. En revanche, 2 études plus récentes (74;75), n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité de la coloscopie selon le stade au diagnostic des cancers.

Une seule étude a pris en compte simultanément le stade au diagnostic et la localisation des cancers (71) et n'a observé de différence d'incidence selon le stade au diagnostic que sur les cancers distaux et aucune association, quel que soit le stade, sur l'incidence des cancers proximaux. Cependant, le nombre de cas par sous-groupes était très limité.

iii. Prise en compte du délai depuis la dernière coloscopie

Les études de Selby (64) et Müller (66;67) avaient observé que la diminution de mortalité par cancer colorectal persistait pendant au moins 5 ans. Dans l'essai norvégien, bien que basé sur peu de cas, la réduction d'incidence de cancer colorectal persistait 13 ans après l'examen initial (68). Une étude allemande (72) a observé une réduction d'incidence de cancer colorectal au-delà de 10 ans depuis la dernière endoscopie. Une large étude américaine a également observé une diminution significative de l'incidence de cancer distal après sigmoïdoscopie de dépistage, pour des intervalles de temps supérieurs à 10 ans et même 16 ans entre l'examen initial et la fin de suivi (76). Enfin, deux études canadiennes récentes suggèrent également une réduction de risque de l'incidence ou de la mortalité par cancer plus de 5 ans après la coloscopie (77;78).

c. L'émergence de nouvelles questions

i. Coloscopie et dépistage du cancer du côlon proximal

Comme présenté ci-dessus, et de façon assez attendue, la sigmoïdoscopie a été associée à une diminution de risque des tumeurs distales mais non des tumeurs proximales (64;65;69;71). En revanche, les coloscopies devraient être associées à une diminution de risque similaire sur le côlon distal et le côlon proximal. Cependant, depuis 5 ans, plusieurs études ont publié des résultats qui ne vérifient pas cette hypothèse. Une étude canadienne a tout d'abord rapporté que, chez des personnes ayant bénéficié d'une coloscopie normale, la proportion de cancers colorectaux se développant dans la partie proximale était significativement plus élevée que celle des tumeurs se développant dans la partie distale du cadre colorectal (78). Quatre études allemandes et canadiennes, de taille variable, ont ensuite mis en évidence une diminution significative du risque de cancer distal associée à une coloscopie antérieure (RR compris entre 0,23 et 0,53), sans mettre en évidence de réduction significative du risque de cancer du côlon

proximal (RR compris entre 0,61 et 1,05) (77;79-81). Cependant, une récente étude allemande a confirmé la diminution de risque de cancer colorectal associée à la coloscopie plus importante pour la partie distale (RR=0,16) que proximale (RR=0,44), mais ces deux estimations étaient toutes deux significativement différentes de 1,00 (74).

ii. Polypes non repérés à la coloscopie

Les résultats ci-dessus suggèrent un dépistage et une résection des adénomes moins efficaces dans le côlon droit que dans le côlon gauche. Dès 1992, Atkin *et al.* (13) rapportait que les cancers diagnostiqués après polypectomie étaient certainement dus à une résection incomplète des lésions, le plus souvent sessiles. Or, les adénomes du côlon droit sont plus souvent sessiles que les adénomes de la partie distale (plaques villoses). D'autres études ont été menées sur le taux d'échec de la coloscopie ou de la polypectomie. Une étude prospective canadienne a rapporté des taux d'échec de la coloscopie de 5,5 et 5,9% dans le côlon transverse et le côlon droit respectivement, alors que ces taux n'étaient que de 2,1 et 2,3% dans le côlon gauche et dans le sigmoïde et rectum respectivement (82). Dans une étude française randomisée, les taux d'échec de polypectomie étaient plus faibles dans le côlon distal, quels que soient les types histologiques des polypes (83). De plus, dans cette même étude, la taille et la forme des polypes (notamment le caractère plan ou non) étaient des critères déterminants du taux d'échec de détection des polypes.

D'autre part, toutes ces études reposent sur la séquence adénome-cancer traditionnelle, et ne prennent pas en compte la voie des adénomes festonnés. Or, comme nous l'avons décrit dans le premier chapitre de ce document, les adénomes festonnés sessiles sont plus fréquents dans le côlon proximal et à haut risque de transformation carcinomateuse. Comme les taux de détection de ce type de lésions ont augmenté ces dernières années (9), on peut penser que l'efficacité de la coloscopie sur la partie droite du côlon va également augmenter. De plus, certaines techniques innovantes pourraient également permettre d'améliorer la détection des lésions du côlon droit. On peut citer parmi elles les systèmes de chromoendoscopie virtuelle (*Narrow Band Imaging (NBI)* ou *Fujinon Intelligent Chromoendoscopy (FICE)*) ou non virtuelle (coloration à l'indigo carmin) ou encore des techniques de « biopsie optique » ou d'imagerie par fluorescence. Les chromoendoscopies permettent d'augmenter le relief de la muqueuse colique et d'améliorer l'appréciation de la vascularisation des lésions cancéreuses et précancéreuses, et seraient donc un outil utile dans la détection des lésions planes du côlon droit par exemple. Cependant la durée de l'examen est allongée lors de l'utilisation de

l'indigo carmin. Un essai récent combiné à une méta-analyse n'a pas mis en évidence d'amélioration des résultats avec une endoscopie avec NBI par rapport à une coloscopie traditionnelle (84). L'imagerie par fluorescence permettrait d'améliorer nettement la détection de lésions planes et donc d'améliorer les taux de détection dans le côlon droit. Cependant, cette technique manque de spécificité et peut entraîner le diagnostic de faux-positifs en cas d'inflammation. D'autres méthodes de biopsie « optique » sont en cours de développement afin de pouvoir effectuer un premier diagnostic histologique in vivo. Cependant, ces méthodes se focalisent généralement sur des portions très restreintes de muqueuse, nécessitant donc d'identifier préalablement les régions à étudier de plus près. Enfin, des réflexions sont en cours pour associer plusieurs de ces technologies sans changer d'appareil, par exemple : coloscopie standard en haute résolution, auto fluorescence et chromoendoscopie virtuelle (85).

#### **2.4. Les antécédents familiaux de cancer colorectal et le risque de tumeurs colorectales**

Les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré ont été associés à un doublement du risque de cancer ou d'adénomes colorectaux (46;86). Cette augmentation de risque serait d'autant plus élevée que le nombre d'apparentés au premier degré ayant un cancer colorectal serait élevé (46). D'autre part, les antécédents familiaux d'adénomes ont également été associés à une augmentation de risque de cancers (87). Enfin, quelques études ont pris en compte les caractéristiques des adénomes dans leurs analyses, et ont mis en évidence des associations plus marquées avec les adénomes de taille supérieure ou égale à 1 cm, les adénomes avancés, ou sur la croissance des adénomes laissés en place (47;86;88) et sur les adénomes multiples (47).

Les personnes ayant au moins un antécédent familial de cancer colorectal au premier degré, comme présenté plus haut sont considérées à risque élevé de cancer colorectal, et une politique de dépistage et de prévention spécifique, largement basée sur la coloscopie, a été mise en place pour ces personnes. Cependant, peu de données sont disponibles sur l'efficacité de la coloscopie (89-92), et on peut se demander si le risque de cancer après coloscopie chez les sujets ayant un antécédent familial diminue en restant supérieur à celui de la population générale, ou revient au même niveau. Des études supplémentaires sont donc nécessaires.

## **2.5. Points-clés**

Si l'efficacité de la coloscopie n'est plus à prouver en termes de réduction de cancer colorectal en général que ce soit pour l'incidence ou pour la mortalité, quelques études ont pointé du doigt une efficacité moindre dans le côlon droit, bien que les données récentes suggèrent une amélioration des résultats pour le côlon proximal. D'autre part, des divergences apparaissent aussi entre études selon le stade au diagnostic après coloscopie, et une seule d'entre elles a pris en compte simultanément le stade et la localisation des tumeurs, mais les effectifs étaient restreints (71).

### 3. Facteurs anthropométriques et risque de tumeurs colorectales

#### 3.1. L'« épidémie » d'obésité

##### a. Définition du surpoids et de l'obésité

Le surpoids et l'obésité correspondent à une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une définition internationale en 2000 (93) pour les adultes, qui repose sur l'indice de masse corporelle (IMC) dont la formule est la suivante :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids en kg}}{(\text{Taille en m})^2}$$

Cette mesure est simple et a l'avantage d'être similaire pour des personnes de sexe ou d'âge différents (au delà de 18 ans toutefois) ; ainsi elle permet d'effectuer des comparaisons au sein d'une population ou entre populations. Plusieurs seuils ont été définis, permettant de classer les personnes selon leur statut pondéral (Tableau 1).

**Tableau 1 : Classification OMS de l'indice de masse corporelle**

Statut pondéral	
maigre	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>
normal	18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>
surpoids	25,0 - 29,9 kg/m <sup>2</sup>
obésité modérée	30,0 - 34,9 kg/m <sup>2</sup>
obésité sévère	35,0 - 39,9 kg/m <sup>2</sup>
obésité massive ou morbide	≥ 40 kg/m <sup>2</sup>

Cependant, l'IMC ne donne qu'une indication approximative car il ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre, puisqu'il ne prend pas en compte la notion de masse musculaire et de masse grasse. Notamment, dans les populations asiatiques, la prévalence des maladies chroniques liées à l'obésité est beaucoup plus importante à des IMC inférieurs à 25 kg/m<sup>2</sup> que dans les populations occidentales. L'OMS a considéré que les seuils internationaux n'avaient pas à être modifiés, mais que pour la plupart des populations asiatiques, des seuils supplémentaires pouvaient être ajoutés : ≥ 23 kg/m<sup>2</sup> représentant un risque accru et ≥ 27,5 kg/m<sup>2</sup> représentant un risque élevé (94).

D'autre part, la répartition de la masse grasse dans le corps aurait une influence sur le développement des maladies chroniques : l'obésité androïde (ou abdominale, caractéristique de l'obésité masculine) serait plus délétère que l'obésité gynoïde (dépôt plus périphérique, notamment au niveau des fesses et des cuisses, caractéristique des femmes non ménopausées). Le tour de taille, le tour de hanches et le ratio tour de taille/tour de hanches ont été proposés comme indicateurs de la répartition de la masse grasse des individus. Dans les populations à peau blanche, on considère que les hommes et femmes ayant un tour de taille supérieur à 94 et 80 cm respectivement sont à risque augmenté de complications métaboliques, et à risque sensiblement augmenté pour un tour de taille de 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes (93).

Pour les enfants, la définition est différente et plus complexe en raison de la croissance staturo-pondérale. Il n'est pas possible d'appliquer un seul et unique seuil et donc la même méthode de calcul d'IMC que pour les adultes : les valeurs seuils d'indice de masse corporelle pour la définition du surpoids et de l'obésité varient en fonction de l'âge et du sexe. Des courbes ont donc été élaborées, en prenant la croissance des enfants dans les années 1960 comme référence, et c'est à partir de celles-ci que le statut de surpoids ou d'obésité sera défini (95). D'autre part, une définition internationale a été proposée en 2000 (96), se basant pour chaque âge et sexe sur des seuils d'indice de masse corporelle définissant le surpoids et l'obésité. Cette définition a l'avantage d'offrir une continuité avec celle de l'adulte puisque les valeurs définissant le surpoids et l'obésité rejoignent à 18 ans les seuils de 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> utilisés chez l'adulte.

#### b. Prévalence de l'obésité

La prévalence de l'obésité a augmenté rapidement et de façon importante dans les pays industrialisés, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. A l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé en 30 ans et en 2008, le surpoids concernait 1,5 milliard de personnes de 20 ans et plus. Parmi ces 1,5 milliard de personnes en surpoids, plus de 200 millions d'hommes et près 300 millions de femmes étaient obèses. De même l'obésité infantile est devenue un problème majeur de santé publique : on estimait en 2010 que le surpoids concernait près de 43 millions d'enfants de moins de cinq ans (97).

i. Chez l'adulte

Les enquêtes ObEpi ont été initiées en 1997, et consistent en l'envoi de questionnaires à 20000 ménages représentatifs de la population française. Elles permettent donc d'estimer la prévalence de l'obésité en France, ainsi que son évolution, puisqu'elles sont renouvelées tous les trois ans. Ainsi, la prévalence du surpoids était de 29,8% en 1997, 30,6% en 2000, 31,5% en 2003, 30,6% en 2006 et 31,9% en 2009. Les chiffres correspondant pour l'obésité sont de 8,6%, 10,1%, 11,9%, 13,1% et 14,5% pour 1997, 2000, 2003, 2006 et 2009 respectivement (98;99). Ainsi, si la prévalence du surpoids tend à se stabiliser, la prévalence de l'obésité continue à augmenter. D'autre part, la prévalence du surpoids est plus importante chez les hommes que les femmes (en 2006, 37,6% pour les hommes contre 24,3% pour les femmes), alors que celle de l'obésité est plus importante chez les femmes (en 2009, 13,9% pour les hommes contre 15,1% pour les femmes). Enfin, les prévalences de surpoids et d'obésité augmentent avec l'âge, pour atteindre un maximum entre 60 et 69 ans, et diminuer ensuite à des âges plus élevés. Le tour de taille a également été mesuré dans ces enquêtes, et parallèlement à l'IMC, il a augmenté au cours du temps. Pour les hommes, le tour de taille moyen est passé de 91,2 cm en 1997 à 94,8 cm en 2009, alors que le tour de taille moyen des femmes est passé de 79,7 cm en 1997 à 85,5 cm en 2009.

ii. Chez l'enfant

L'obésité infantile a également fortement augmenté depuis 20 ans, et ce dans tous les pays industrialisés (100;101). En France, pour des enfants en âge d'être scolarisés (4 à 17 ans) et en utilisant les définitions des 90<sup>ème</sup> et 97<sup>ème</sup> percentiles des courbes de référence pour définir les seuils de surpoids et d'obésité, les prévalences du surpoids et de l'obésité sont passées de 10,0% et 2,5% respectivement en 1980 à 11,7% et 3,2% respectivement en 1990 (100). Les études INCA (Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) 1 et 2 ont également permis d'estimer l'évolution récente de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez des enfants français (102). Ces études sont composées d'un échantillon représentatif de la population française et ont eu lieu en 1998-1999, puis en 2006-2007. Pour des enfants âgés de 3 à 14 ans, la prévalence du surpoids est passée de 15,2% en 1998 à 14,5% en 2006, et n'a donc pas augmenté. La prévalence de l'obésité est quant à elle passée de 3,5% à 2,9% et a donc baissé légèrement, notamment dans la tranche d'âge des plus jeunes, de 3 à 6 ans (passage de 6,3% à 3,0%). Cette baisse a également été retrouvée dans une autre étude (103). Ces résultats peuvent peut-être s'expliquer par la mise en place du premier Plan National

Nutrition Santé en 2001 afin d'améliorer la santé des français, dont l'un des objectifs était de réduire l'obésité infantile.

Parallèlement à l'augmentation de l'obésité infantile depuis 20 ans, une augmentation du nombre de bébés nés avec un poids élevé à la naissance a également été observée dans divers pays (104;105). En France, la tendance a été la même jusqu'en 1995 environ, date à partir de laquelle le poids moyen de naissance a diminué (106). Or, un poids élevé de naissance a été associé à un risque accru d'obésité dans l'enfance et à l'âge adulte, ce qui n'est pas le cas des petits poids de naissance (107).

### 3.2. Anthropométrie à l'âge adulte et risque de tumeurs colorectales

#### a. Corpulence

##### ➤ *Cancer*

Une corpulence élevée (soit un IMC élevé) a été associée à une augmentation de risque de cancers colorectaux (39). Cependant, l'association, bien que statistiquement significative et considérée comme convaincante, est assez faible : l'estimation du risque relatif (RR) prenant en compte l'ensemble des études était de 1,03 (intervalle de confiance (IC) à 95% = 1,02-1,04) par kg/m<sup>2</sup> supplémentaire. Depuis 2007, au moins 5 méta-analyses ont été publiées sur ce sujet (108-112), avec des conclusions similaires à celles du rapport du World Cancer Research Fund (WCRF). Cependant, on peut moduler ces résultats en fonction d'une part du sexe, et d'autre part de la localisation de la tumeur. En effet, dans toutes ces études, le risque associé à l'obésité ou au surpoids est plus élevée chez les hommes que chez les femmes et pour les cancers du côlon que du rectum. De plus, deux de ces méta-analyses ont présenté des estimations selon le site au sein du côlon mais n'ont pas trouvé de différence significative entre les estimations pour le côlon droit et le côlon gauche (109;111).

##### ➤ *Adénomes*

Les études sur adénomes sont moins nombreuses et aucune méta-analyse n'a été publiée sur le sujet. De même que pour les cancers, parmi les 17 études publiées (42;113-128) (Annexe E), la quasi-totalité ont observé une augmentation de risque d'adénome colorectal associé au surpoids ou à l'obésité. Seules quatre études n'ont pas obtenu de résultats significatif (42;43;113;129). De plus, le surpoids et l'obésité ont également été associés au risque de récurrence d'adénomes (130). Les risques relatifs étaient plus élevés chez les hommes que chez

les femmes dans la majorité des études (119;126;131). Cependant, quelques résultats étaient plus marqués chez les femmes (115;117) ou identiques entre les deux sexes (124). Sur 9 études ayant pris en compte la localisation des tumeurs (42;114-116;118;121;124;125;130), de façon cohérente avec les études sur cancer, les associations étaient plus marquées sur le côlon que sur le rectum pour la moitié d'entre elles (42;114;121;124;130). La comparaison des résultats entre côlon droit et côlon gauche est plus difficile car la majorité des études concernaient des personnes ayant subi une sigmoïdoscopie, ne permettant donc pas d'estimer des risques relatifs pour le côlon droit. Néanmoins, sur les quatre études ayant présenté ces résultats (42;115;125;130), deux d'entre elles (42;130) ont observé une association plus forte sur le côlon droit que sur le côlon gauche. Enfin, si les premières études avaient mis en évidence une association plus importante sur des gros adénomes que sur les petits (114-116;121;124), les études plus récentes prenant en compte non plus la taille de l'adénome uniquement, mais le statut d'adénome avancé ou non ont rapporté soit une association plus marquée sur les tumeurs non avancées (117;130;131), soit des associations similaires quel que soit le stade au moment du diagnostic (118).

➤ *Résumé*

En résumé, l'association entre un IMC élevé et le risque de tumeurs colorectales est convaincante, pour les tumeurs bénignes comme malignes. En revanche, des incertitudes subsistent sur les associations selon divers critères tels que la localisation des tumeurs (notamment entre côlon droit et côlon gauche), et ou le caractère avancé ou non des adénomes.

b. Tour de taille et ratio tour de taille / tour de hanches

➤ *Cancer*

Les conclusions du rapport du WCRF sont également en faveur d'une association positive convaincante entre obésité abdominale et risque de cancer (39). Les risques relatifs poolés obtenus à partir de 5 et 6 études prospectives étaient de 1,05 (1,03-1,07) et 1,30 (1,17-1,44) pour le tour de taille et le ratio tour de taille / tour de hanches (RTH) respectivement (39). Trois des méta-analyses présentées dans le paragraphe précédent ont également fourni des estimations pour le tour de taille (108;110;111) et le RTH (110;111), cohérentes avec les

résultats du rapport du WCRF. De même que pour l'IMC, les résultats étaient plus marqués pour le côlon et chez les hommes.

➤ *Adénomes*

Les résultats pour les adénomes sont plus contrastés (Annexe E). Le tour de taille n'a été associé à une augmentation de risque significative que dans quatre études (114;126;132;133), alors que cinq autres n'ont observé aucune association (42;43;117;123;131). De même, pour le RTH, la majorité des résultats étaient non significatifs (42;43;119;129), et seulement 3 études ont mis en évidence une association positive significative sur des sous-groupes (114;120;122). Seules quelques études ont pris en compte le stade des adénomes au sein de la filiation adénome-cancer et ont pour la plupart observé des associations plus fortes sur les adénomes avancés que non avancé pour le RTH (113;122) ou pour le tour de taille (113;117), sauf dans une étude sur la récurrence des adénomes qui a mis en évidence, pour le tour de taille, une association similaire entre adénomes avancés et non avancés chez les hommes et une association plus marquée pour les adénomes avancés chez les femmes (131).

➤ *Résumé*

Les associations entre les variables caractérisant l'obésité abdominale et les cancers sont assez similaires à celles obtenues avec l'IMC. En revanche, pour les adénomes, les résultats sont beaucoup moins homogènes entre études qu'avec l'IMC.

### **3.3. Poids de naissance et risque de tumeurs colorectales à l'âge adulte**

Outre le fait que le poids de naissance soit associé au risque d'obésité à l'âge adulte, il a également été associé au risque d'autres cancers que le cancer colorectal, comme le cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées (134), ou de la prostate (135). D'autre part, un poids de naissance élevé a été associé à une diminution de risque de diabète (136;137), qui est lui-même associé au risque de tumeurs colorectales bénignes (138) ou malignes (139). Tous ces arguments laissent penser que l'anthropométrie à la naissance pourrait également avoir un rôle dans l'étiologie des tumeurs colorectales. Cependant, seules 3 études ont été publiées sur ce sujet et ne concernent que le cancer (140-142) (Annexe F). Les résultats de ces 3 études sont assez contradictoires. Sandhu *et al.* (142) a mené des analyses combinées pour les hommes et les femmes, et a observé une relation en J avec le poids de naissance, et seuls les

poids de naissance de la catégorie la plus haute étaient associés à une augmentation de risque significative. Dans une étude plus récente (141), seuls les petits poids de naissance étaient associés à une augmentation de risque de cancer colorectal, et l'association n'était significative que chez les hommes. Enfin, l'étude la plus récente (140), basée sur une population de jumeaux n'a mis en évidence aucune association.

### **3.4. Evolution de l'anthropométrie au cours de la vie et risque de tumeurs colorectales à l'âge adulte**

#### **a. Mesures à différents âges**

Peu d'études ont mesuré les associations entre la corpulence à différents âges de la vie (dans l'enfance, l'adolescence ou chez le jeune adulte) et le risque de cancer colorectal (incidence et mortalité) (Annexe F) ou d'adénome (Annexe G).

Une seule étude a été publiée sur le risque de cancer colorectal associé à l'IMC dans l'enfance (143). Cette étude concernait des enfants âgés de 2 à 19 ans, dont l'âge moyen était de 8 ans, et aucune association n'a été mise en évidence.

Deux études se sont focalisées sur une mesure anthropométrique à l'adolescence en relation avec la mortalité par cancer colorectal (144;145). Dans ces deux études menées aux Etats-Unis et en Norvège, un IMC élevé ou un surpoids à l'adolescence était associé à une augmentation significative de la mortalité par cancer colorectal. Dans l'étude la plus ancienne (145), ce résultat était particulièrement marqué chez les hommes (RR = 9,1 ; IC 95% = 1,1-77,5) et n'existait pas chez les femmes (RR = 1,0 ; IC 95% = 0,1-7,0), alors que dans l'étude norvégienne (144), les risques relatifs étaient similaires pour les hommes et les femmes et de l'ordre de 2. On notera toutefois que ces deux études s'appuyaient sur de très faibles effectifs : 10 et 26 décès par cancer colorectal respectivement.

Une dizaine d'études ont présenté des résultats sur l'association entre l'IMC chez le jeune adulte ou l'étudiant avec le risque de cancer colorectal (146-156), et deux études ont analysé l'association entre l'IMC à 18 ans et le risque d'adénomes colorectaux (114;116). Trois de ces études portaient sur la mortalité (146;147;153) et n'ont mis en évidence aucune association entre l'IMC des étudiants ou jeunes adultes et la mortalité par cancer colorectal à un âge plus avancé, sauf une association positive avec l'obésité à 20 ans chez les femmes dans une étude (153). Les études portant sur l'incidence du cancer colorectal ont observé des résultats

discordants : seules trois études, dont les deux les plus anciennes (148;150;155) ont mis en évidence une association positive significative entre l'IMC du jeune adulte et le risque de cancer colorectal, alors que pour les autres études (147;149;151;152;154;156), les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, bien que dans le même sens dans la majorité des cas. Enfin, les deux études sur les adénomes ont observé une association positive entre un IMC élevé à 18 ans et le risque de d'adénomes vers 50 ans. Cependant, cette association était soit non statistiquement significative (116), soit considérablement réduite après ajustement sur l'IMC à l'âge adulte (40 à 65 ans) (114).

Finalement, tous ces résultats sont plutôt en faveur d'une association positive entre corpulence élevée et risque de tumeurs colorectales quel que soit l'âge auquel les mesures ont été prises. Cependant, les associations seraient plus fortes avec les mesures à un âge proche de l'âge auquel les tumeurs se développent que plus tôt dans la vie.

b. Changement de poids

En dehors de la corpulence trop importante, les variations de poids (prise de poids ou fluctuations, couramment appelées « effet yoyo ») pourraient aussi avoir un effet délétère sur la cancérogénèse colorectale. Concernant les adénomes, 5 études ont présenté des résultats en rapport avec cette question (114;116;117;120;157) (Annexe G), avec cependant de grandes différences concernant le mode de recueil des données et la période prise en compte pour évaluer les changements de poids. Une prise de poids sur les 5 ou 10 années avant la coloscopie a été associée à une augmentation significative du risque de d'adénomes (116;117;120), qu'un ajustement sur l'IMC au moment du recueil ait été effectué (116;117) ou non (120); les résultats étaient similaires en prenant en compte la prise de poids sur toute la période de l'âge adulte (depuis 18 ans) (116;157). Enfin, une étude a observé que le risque de développer un adénome était maximal chez les femmes ayant eu un IMC élevé tout au long de leur vie (à 18 ans et au moment de l'étude) (114).

Pour les cancers, les études sont plus nombreuses, et ont généralement décrit une augmentation de risque associée à une prise de poids ou une augmentation d'IMC à l'âge adulte (151-155;155;156;158-161) (Annexe F). Ces associations étaient parfois restreintes aux hommes (151;155), mais aussi parfois aux femmes (153;154). Trois études seulement ont pris en compte la localisation des tumeurs (151;155;159). La première (151) n'a observé d'association avec la prise de poids que sur le côlon proximal, la seconde (159) a mis en évidence une association entre prise de poids et cancer colique plus forte chez les hommes

pour les tumeurs distales et chez les femmes pour les tumeurs proximales, mais ces différences n'étaient pas significatives. Enfin, la troisième étude (155), n'a différencié que les tumeurs du côlon et du rectum, et a observé des résultats plus marqués entre prise de poids et cancer du côlon qu'entre prise de poids et cancer du rectum, mais les intervalles de confiance des estimations se recouvraient. Enfin, Campbell *et al.* (152) ont observé une association entre prise de poids et risque de cancer seulement pour les tumeurs de phénotype MSS, tandis qu'aucune association n'était observée pour les tumeurs à phénotype MSI-low ou MSI-high (phénotype plus fréquemment observé dans le côlon droit).

### **3.5. Taille et ses composantes et risque de tumeurs colorectales**

La taille a aussi été associée de manière convaincante avec le risque de cancer colorectal (39). En revanche les études sur adénomes sont plus rares et leurs résultats sont assez divergents : deux études n'ont pas observé d'association significative entre taille adulte et risque d'adénomes (116;124), une étude a mis en évidence, dans une population de femmes, une augmentation de risque d'adénomes du rectum associée à une taille élevée, mais pas d'association pour les autres localisations (114) et une quatrième étude a observé une association positive significative pour les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles par rapport au premier quartile (43).

D'autre part, en dehors de la taille globale, ses différentes composantes que sont la longueur des jambes et la longueur du tronc (mesurée par la taille assise) sont intéressantes à prendre en compte dans le but de comprendre l'effet des expositions à différents moments de la vie. En effet, la proportion des différentes parties du corps (tronc et jambes) reflèterait les conditions et la rapidité de différentes étapes de croissance dans l'enfance. La longueur des jambes reflèterait l'influence de l'environnement pré-pubertaire sur la croissance, et le fait d'avoir de petites jambes serait donc associé au fait d'avoir subi des événements défavorables dans ses premières années (162). Une grande taille assise serait le reflet d'une croissance pubertaire intense (163). En général, la composante de la longueur des jambes a été plus associée au risque de cancer que la composante du tronc, notamment pour les cancers du sein et de la prostate (164). Cependant, seules trois études ont étudié cette question sur le risque de tumeurs colorectales, aucune ne portant sur les adénomes (Annexe F). Deux d'entre elles se sont basées sur une mesure des composantes de la taille à l'âge adulte (165;166). Dans la plus ancienne (166), l'association entre taille et risque de cancer colorectal n'était significative que

chez les hommes, et les risques relatifs selon les différentes composantes de la taille étaient similaires et non significatifs. Dans l'étude la plus récente (165), aucune association n'a été mise en évidence. Enfin, dans une étude utilisant des mesures des composantes de la taille effectuées durant l'enfance (167), les associations étaient plus marquées avec les mesures avant l'âge de 8 ans qu'après 8 ans, et plus fortes avec la longueur des jambes qu'avec la longueur du tronc, sans toutefois être statistiquement significatives.

### **3.6. Mécanismes envisagés**

Deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer les associations observées entre corpulence élevée et risque de tumeurs colorectales. Tout d'abord, l'obésité, et particulièrement l'obésité abdominale, est liée à la résistance à l'insuline, à l'hyperinsulinisme et au développement du diabète de type 2 (168). Le diabète de type 2 a été associé quant à lui au risque de cancer colorectal, ainsi qu'au risque d'adénomes avancés et non avancés (138;169). D'autre part, des taux élevés de peptide C, un marqueur de la sécrétion d'insuline, ont été associés au risque de néoplasie colorectale (168). Le syndrome métabolique a également été associé à une augmentation de risque d'adénomes, notamment proximaux et avancés (133). Ainsi l'hyperinsulinisme est un marqueur d'une augmentation de risque de cancer colorectal, mais le mécanisme reste à préciser : effet anti-apoptotique et mitogène direct de l'insuline sur la croissance tumorale, ou effet indirect via l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) (168;170), qui inhiberait l'apoptose et stimulerait la prolifération cellulaire. En effet, des taux élevés d'IGF-1 ont été associés à un risque élevé d'adénomes ou de cancers colorectaux (171), mais pas toujours (172). La deuxième hypothèse repose sur des phénomènes inflammatoires, puisque qu'on considère que l'obésité induirait une inflammation chronique de bas-grade (170). Des taux élevés de protéine C réactive (CRP)<sup>1</sup> ont en effet été associés à l'augmentation du risque de néoplasie colorectale (173), et l'aspirine ou les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été associés à une diminution de risque de récurrence d'adénomes (96) et d'incidence de cancer (52;53). Enfin ces deux mécanismes ne sont pas indépendants puisque les adipocytes et les macrophages du tissu adipeux secrètent plusieurs molécules pro-inflammatoires (170) telles que l'Interleukin-6 et le Tumor necrosis factor- $\alpha$ , qui peuvent induire la résistance à l'insuline (168;170).

---

<sup>1</sup> Protéine synthétisée par le foie. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celles-ci.

En ce qui concerne les associations entre la taille adulte et le risque de tumeurs colorectales, il a également été suggéré le rôle de l'IGF-1. En effet, le taux d'IGF-1 est associé à la croissance dans l'enfance. Si les taux d'IGF-1 chez l'adulte n'ont pas été trouvés associés aux composantes de la taille, mesurées dans l'enfance (174) ou à l'âge adulte (175), les taux d'IGF-1 élevés mesurés dans l'enfance ont été associés à toutes les composantes de la taille chez les garçons mais seulement à la taille du tronc chez les filles (176).

### **3.7. Points-clés**

En résumé, si les relations entre corpulence et risque de cancer colorectal sont bien établies, certains aspects restent à préciser, notamment en ce qui concerne la population féminine, ainsi que les adénomes et leurs caractéristiques telles que la localisation ou leur degré de risque de transformation en cancer. Peu d'études se sont intéressées aux autres caractéristiques anthropométriques que l'IMC, des travaux complémentaires sont donc nécessaires.

## **4. Traitement hormonal de la ménopause et risque de tumeurs colorectales**

### **4.1. Les traitements hormonaux de la ménopause (THM)**

#### **a. Principe des THM**

La ménopause désigne la période qui survient au moment où les ovaires arrêtent définitivement de produire les estrogènes et la progestérone. Ainsi à la ménopause, les taux d'estrogènes circulants s'effondrent et ne subsistent que les estrogènes résultant de la conversion des androgènes dans le tissu adipeux. La ménopause peut être naturelle et l'arrêt des sécrétions ovariennes est alors progressif, mais elle peut aussi être artificielle par une ablation des deux ovaires, une radiothérapie ou une chimiothérapie. La quasi disparition des estrogènes circulants peut favoriser l'apparition des troubles climatériques de la ménopause (bouffées de chaleur le plus fréquemment, sécheresse et atrophie vaginale, troubles urinaires). D'autre part la baisse du taux d'estrogènes circulants favorise l'apparition de l'ostéoporose.

C'est pour pallier à ces troubles climatériques et diminuer le risque d'ostéoporose que les THM ont été développés. Leur principe consiste donc à remplacer les estrogènes circulants endogènes qui ne sont plus sécrétés, par une prise d'estrogènes exogènes. Les premiers THM datent vraisemblablement des années 1940 avec le développement d'estrogènes dérivés de l'urine de jument (les estrogènes conjugués équins). Cependant, en 1975, l'utilisation de ces estrogènes a été associée à une augmentation importante du risque de cancer de l'endomètre (177;178). Par la suite, des études ont montré que la combinaison des estrogènes à une dose adéquate de progestatif permettait d'éviter ce sur-risque (179). Aujourd'hui, les THM consistent donc en une association estrogène-progestatif pour les femmes non-hystérectomisées. En revanche, pour les femmes hystérectomisées, qui ne sont plus exposées au risque de cancer de l'endomètre, ne sont prescrits que des estrogènes seuls car les associations estro-progestatives ont été associées à une augmentation de risque de cancer du sein, alors que cette association semble moins marquée pour l'utilisation d'estrogènes seuls (180;181).

L'efficacité des THM a été démontrée sur les bouffées de chaleur, les sueurs et la sécheresse vaginale (182) ainsi qu'en termes de prévention de l'ostéoporose (183), même si l'effet protecteur s'estompe à l'arrêt du traitement (184).

b. Différents types de THM

i. Les différentes molécules des THM

Les estrogènes et les progestatifs sont des hormones stéroïdes, donc dérivées du cholestérol. Avant la ménopause, l'estrogène endogène majoritaire est le 17 $\beta$ -estradiol, produit en quantité importante par les ovaires. Après la ménopause, l'estrone, synthétisée principalement dans le tissu adipeux, domine. L'estriol est également présent dans le corps humain, mais possède une activité estrogénique beaucoup plus faible que l'estradiol. Les estrogènes sont bien absorbés par la peau, c'est pourquoi la voie cutanée peut être utilisée dans le THM. Cette voie d'administration permet une diffusion lente des estrogènes et des niveaux sanguins plus constants que ceux obtenus par la voie orale. La conversion de l'estradiol en estrone est également plus lente par une administration cutanée, et on trouve des ratios estrone/estradiol proches de 1 (soit proche du ratio physiologique en pré-ménopause) par administration cutanée, alors qu'ils sont plutôt de l'ordre de 5 à 7 par administration orale de l'estradiol (185;186). En revanche, la voie orale s'accompagne d'un premier passage hépatique des composés, ce qui pourrait induire des effets particuliers.

La progestérone est l'hormone sécrétée par l'ovaire en deuxième partie du cycle menstruel, à partir de l'ovulation. Son rôle principal est la différenciation des tissus mammaires et de l'endomètre en préparation d'une éventuelle grossesse. Elle a de plus une action anti-androgène, anti-gonadotrope et anti-estrogène. Des progestatifs de synthèse ont été dérivés de la progestérone ou de la testostérone. On dispose aussi de l'isomère de la progestérone, la dydrogestérone. Les dérivés de la progestérone sont les dérivés prégnanes et norprégnanes, ceux de la testostérone sont les estranes et gonanes. La configuration stéréo-chimique de ces différents progestatifs de synthèse explique leur affinité relative pour le récepteur à la progestérone, mais aussi parfois pour les récepteurs d'autres stéroïdes ; ils peuvent alors induire ou inhiber leur fonction. Les activités estrogéniques, anti-estrogéniques, androgéniques, et anti-androgéniques des principaux progestatifs utilisés dans le THM sont présentées en Annexe H (187).

ii. Les différents types de THM

Il existe une grande diversité de types de THM disponibles, selon le type de molécules utilisées, leurs doses et la voie d'administration des estrogènes. Les THM se composent d'un (ou plusieurs) estrogène(s), souvent associé(s) à un progestatif (pour les femmes non-hystérectomisées). Estrogène(s) et progestatif sont administrés soit séparément, soit sous forme d'une préparation les combinant directement (« préparation fixe »). L'estradiol, les estrogènes conjugués équins, l'estriol, et, dans une très faible proportion, l'éthinylestradiol, sont les estrogènes les plus utilisés. Ils peuvent être administrés par voie orale, transdermique (sous forme de patch), percutanée (sous forme de gel), nasale, vaginale, ou intra-musculaire. La progestérone et de nombreux progestatifs de synthèse, décrits dans le paragraphe précédent, sont ajoutés aux THM destinés aux femmes non-hystérectomisées. Les progestatifs sont généralement administrés par voie orale. La tibolone constitue un THM à part, dans la mesure où il s'agit d'un progestatif qui a également une activité estrogénique et androgénique (Annexe H). Il n'est donc pas nécessaire de lui adjoindre un estrogène. Les traitements peuvent être continus (prise sans interruption), ou discontinus (prise un nombre défini de jours dans le mois, avec arrêt quelques jours par mois) ; ils peuvent également être combinés (estrogènes et progestatifs pris ensemble) ou séquentiels (estrogène pris seul puis le progestatif s'ajoute en fin de mois).

c. Les consommations de THM en France et dans le monde

Comme déjà évoqué plus haut, les THM ont d'abord consisté en l'administration d'estrogènes seuls, et ce dans tous les pays, jusqu'à ce qu'un progestatif soit systématiquement associé pour les femmes non-hystérectomisées, afin d'éviter le sur-risque de cancer de l'endomètre. Si les traitements ont tout d'abord été administrés de façon séquentielle, ils le sont très majoritairement de façon continue aujourd'hui. Cependant, il existe une grande hétérogénéité dans les prescriptions des différentes formulations selon les pays. De manière générale, la prévalence d'utilisation des THM a fortement augmenté jusqu'aux années 2000-2002. La publication et la médiatisation des résultats de l'essai américain Women's Health Initiative (WHI) (juillet 2002), puis de l'étude d'observation britannique Million Women Study (MWS) (août 2003), a ensuite provoqué une baisse importante de leur utilisation.

En France, la prévalence de l'utilisation des THM sur la période 2000-2002 a été estimée à environ 35% pour les femmes âgées de 50 à 60 ans, et à environ 25% pour les femmes âgées de 40 à 65 ans (188). Une étude sur les données de la cohorte E3N a confirmé les résultats des

études WHI et MWS, mais a mis en évidence que l'association positive entre prise de THM combinant estrogènes et progestatifs et risque de cancer du sein n'était observée que pour les progestatifs de synthèses et non avec la progestérone micronisée, traitement très utilisé en France mais peu dans les autres pays (189). Une publication récente se basant sur deux études de cohorte prospectives françaises (E3N et GAZEL) a estimé l'effet des publications de la WHI, de la MWS et de E3N sur l'utilisation des THM en France, ainsi que sur l'évolution du type de prescriptions (190). Après 2002, la mise sous THM de femmes nouvellement ménopausées a diminué d'environ 70% : avant 2002, environ 57% des femmes nouvellement ménopausées étaient mises sous THM, elles n'étaient plus que 19% après 2002. D'autre part, un changement dans les types de THM utilisés a également été observé. La voie d'administration transdermique des estrogènes, qui était déjà la voie majoritaire utilisée avant 2002, s'est renforcée. D'autre part, le progestatif associé à l'estrogène est devenu majoritairement la progestérone micronisée après 2002.

Aux Etats-Unis, les traitements sont relativement homogènes. Avant 2002, le traitement majoritaire pour les femmes non hystérectomisées consistait en l'administration par voie orale d'estrogènes conjugués équins (CEE) associés à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), et l'administration d'estrogènes par voie transdermique était très rare (191). Cependant, après la publication des résultats de l'essai WHI, les prescriptions de THM ont fortement baissé et essentiellement celles concernant la voie d'administration orale des estrogènes et la formulation combinant CEE et MPA (192). Au Canada, les traitements les plus utilisés sont proches de ceux des Etats-Unis, alors qu'au Royaume-Uni, les estrogènes sont soit l'estradiol, soit le CEE, les progestatifs les plus utilisés sont les dérivés de la testostérone et le MPA (193). Enfin, en Europe du Nord, l'estradiol est le principal estrogène utilisé, le plus souvent administré par voie orale, en association avec des dérivés de la testostérone.

Ainsi, la consommation de THM est très variable d'un pays à l'autre et dans tous les pays, l'année 2002 représente une rupture et marque le début d'une période de diminution importante de la prescription des THM.

## 4.2. Aspects épidémiologiques des relations entre THM et risque de tumeurs colorectales

### a. Implication des facteurs hormonaux dans l'étiologie du cancer colorectal

Le cancer colorectal n'est pas un cancer hormono-dépendant comme peuvent l'être les cancers du sein ou de l'endomètre chez la femme. Cependant, divers arguments laissent penser que les hormones pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de ce cancer. Tout d'abord, les tumeurs colorectales sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (19). Il a également été rapporté que la fréquence du cancer colorectal était augmentée chez les religieuses (194). Ces données ont été les premières à laisser penser que des facteurs hormonaux pourraient jouer un rôle dans l'étiologie des tumeurs colorectales. D'autre part, chez les femmes, le risque de cancer colorectal augmente après la ménopause (195). Ceci a amené à envisager l'hypothèse que les traitements hormonaux de la ménopause pourraient aussi avoir un effet sur la cancérogénèse colorectale.

### b. THM et cancer colorectal

Les résultats des études citées dans cette sous-partie sont décrits en Annexe I.

#### i. Les anciennes méta-analyses

De très nombreuses études ont déjà été publiées sur les relations entre prise de THM et risque de cancer colorectal. A la fin des années 1990, trois méta-analyses (196-198), s'appuyant sur une douzaine d'études cas-témoins, et une dizaine d'études de cohorte, ont mis en évidence une association inverse significative entre prise de THM et risque de cancer colorectal. D'autre part, les effets de la récence et de la durée d'utilisation ont aussi été estimés. Dans la méta-analyse de Grodstein *et al.* (198), la diminution de risque de cancer du côlon se situait autour de 20%, voire jusqu'à 35% pour les femmes en cours d'utilisation. En revanche, dans aucune des méta-analyses, la durée d'utilisation ne semblait avoir d'influence sur le risque de cancer colorectal, et il n'existait pas de différence d'associations en fonction du site des cancers, côlon ou rectum.

ii. Les récentes études d'observation

Depuis ces méta-analyses, plusieurs autres études observationnelles ont été publiées, mettant également en évidence le plus souvent une diminution de risque de cancer colorectal associé à la prise de THM. Cependant, parmi les quatre études prospectives ayant fourni une estimation de la relation entre tous types de THM et risque de cancer colorectal de façon globale, une seule (199) a mis en évidence une association inverse significative. Les résultats des analyses selon la récence ou la durée d'utilisation sont également assez divergents, même s'il semble que l'association soit plus marquée pour une utilisation en cours et pour des durées élevées, notamment dans les études prospectives (199-205). Cependant, les définitions des classes de durée ou du temps depuis l'arrêt de la prise de THM sont assez différentes selon les études, ce qui rend difficile les comparaisons. Parmi les études ayant analysé l'association séparément sur le côlon et le rectum (200;200;203;204;204;206;206;207;207-209), aucune d'entre elles n'a mis en évidence d'association différente selon le site.

L'apport principal de ces nouvelles études résidait dans l'analyse des associations selon la formulation des THM (estrogènes seuls ou estrogènes combinés à des progestatifs) ou la voie d'administration des estrogènes. Les résultats sont assez divergents entre études. Concernant la formulation, cinq études ont observé une association plus marquée avec les estrogènes seuls (200;207;210-212) alors que deux études ont trouvé une association plus forte avec les estrogènes combinés aux progestatifs (201;213;214), et cinq n'ont pas observé d'associations différentes avec les estrogènes seuls ou les estrogènes combinés à des progestatifs (199;201;203;208;215). Deux méta-analyses récentes ont tenté de synthétiser ces résultats, et ont conclu à une association similaire avec la prise d'estrogènes seuls ou avec la prise d'estrogènes combinés à des progestatifs (208;216). L'une des deux a toutefois rapporté une hétérogénéité entre études pour les associations concernant l'utilisation d'estrogènes seuls (216), et une association pour les estrogènes seuls, restreinte à une utilisation en cours. L'autre méta-analyse a précisé que les associations étaient similaires sur le côlon et le rectum (208), mais sans effectuer de distinction entre côlon droit et côlon gauche.

Parmi les six études (203;205;210;214;217;218) ayant pris en compte la voie d'administration des estrogènes, trois ont décrit une diminution de risque de cancer plus marquée avec la voie orale (205;214;218), tandis que deux mettaient en évidence une diminution plus importante avec la voie transdermique (210;217), la dernière n'ayant pas observé de différence d'association selon la voie d'administration des estrogènes (203).

iii. Les essais d'intervention

Parallèlement à ces études d'observation, deux essais d'intervention (219;220) ont également mis en évidence une association inverse entre prise de THM, sous forme d'estrogènes combinés à des progestatifs, et risque de cancer colorectal. Cependant, l'association n'était pas significative dans l'essai HERS II (219), ce qui peut peut-être s'expliquer par le faible nombre de cas (une dizaine dans chaque groupe) (219), alors que dans l'essai WHI (220), les cas de cancers survenus dans le groupe traité avaient été diagnostiqués à un stade plus avancé que ceux du groupe placebo. Enfin, l'essai WHI a également étudié la relation entre prise d'estrogènes seuls et risque de cancer colorectal (221), mais n'a pas observé d'association statistiquement significative. Enfin, en parallèle à l'essai d'intervention randomisé WHI, une cohorte observationnelle avait été mise en place (212). Les caractéristiques des femmes incluses dans cette cohorte étaient similaires à celles de l'essai sauf que les participantes pouvaient avoir déjà pris un THM. Les résultats de cette étude étaient très différents de ceux de l'essai ; en effet, si dans l'essai randomisé, le traitement CEE+MPA était associé à une diminution significative du risque de cancer colorectal, cette même formulation était associée à une augmentation non significative du risque de cancer colorectal dans la cohorte observationnelle.

c. THM et adénome colorectal

L'association entre prise de THM et risque d'adénome colorectal a été évaluée dans seulement 2 études prospectives (222;223), dont une sur la récurrence d'adénomes (222) et 9 études cas-témoins (118;119;224-230) (Annexe J). Les résultats sont globalement similaires à ceux décrits pour les cancers colorectaux, avec une association inverse, mais moins marquée dans les études prospectives que dans les études rétrospectives, et plus importante pour des durées longues. Cinq études ont pris en compte le stade de l'adénome dans la filiation adénome-cancer (118;222;223;225;226), et ont mis en évidence des résultats divergents : trois études ont mis en évidence des associations plus fortes avec les adénomes à haut risque d'évoluer vers un cancer qu'avec ceux à bas risque (118;222;223), deux études ont observé l'inverse (225;226). Toutefois, aucune des différences entre adénomes avancés et non avancés n'était significative. Enfin, seules trois études ont pris en compte la localisation des adénomes (222;223;227), dont une seule différenciant le côlon droit du gauche (222), trois études ont pris en compte le caractère actuel ou passé de la prise de THM (223;226;227) et deux la formulation du THM (222;227).

### 4.3. Mécanismes envisagés

Plusieurs mécanismes ont été envisagés, mais aucun n'est actuellement parfaitement établi. Les femmes prenant un THM auraient moins souvent des lésions avec un phénotype d'instabilité microsatellitaire, suggérant un effet potentiel des THM sur la voie des gènes de réparation de l'ADN (231). Plus récemment, l'hypothèse a été faite que les estrogènes pourraient avoir un rôle plus direct en inhibant la croissance des cellules cancéreuses dans la muqueuse colique, peut-être par une modulation de l'absorption du calcium et de la réponse à la vitamine D (232;233). Un des mécanismes d'action des estrogènes reposerait sur le type du récepteur aux estrogènes, dont le sous-type prédominant dans le côlon est la forme  $\beta$  qui, une fois activée, a été associée à une diminution de la transcription et une induction de l'apoptose dans des études *in vitro* (234;235).

A l'inverse, certaines études ont mis en évidence un possible effet délétère des estrogènes sur la muqueuse colique. En effet, deux études ont observé une association positive entre des taux sanguins élevés d'estradiol (236) ou d'estrone (237) chez des femmes post-ménopausées et le risque de cancer colorectal, ces associations étant un peu atténuées après prise en compte de l'adiposité. D'autre part, une étude récente sur les facteurs reproductifs a mis en évidence qu'une exposition à des taux d'estrogènes élevés pourrait favoriser la cancérogénèse colorectale en post-ménopause (238). Quelques études *in vitro* ont également rapporté des possibles effets mitogènes des estrogènes sur des cellules cancéreuses colorectales (239-242).

### 4.4. Points-clés

L'association inverse entre prise de THM et risque de tumeurs colorectales a été relativement bien documentée, avec une association plus marquée pour une utilisation en cours et une longue durée de traitement. Cependant, il reste des incertitudes concernant l'effet de la formulation des THM, de la voie d'administration des estrogènes et un effet différentiel possible selon la localisation des tumeurs. En ce qui concerne les adénomes, les études prospectives sont très rares et la majorité des études sont limitées à des explorations distales (sigmoïdoscopie). Enfin, à notre connaissance, en dehors d'une étude (223), aucune analyse n'a été menée à partir de la même population pour les adénomes et les cancers, or cette approche permet d'avoir une meilleure vision de l'influence des THM sur les différentes étapes de la cancérogénèse au sein d'une même population.

## **5. Justification et objectifs de la thèse**

Le cancer colorectal est le deuxième cancer par ordre de fréquence chez les femmes françaises (cf. partie 1.1) et malgré l'amélioration des traitements, le taux de survie à 5 ans de ce cancer reste modéré, proche de 50%. La diminution du poids de ce cancer dans la population française passe donc par l'amélioration de la prévention primaire. Une des possibilités est d'éviter la formation des précurseurs des cancers colorectaux. En effet, on considère que les cancers se développent presque tous à partir de tumeurs bénignes, les adénomes.

Cependant, la compréhension moléculaire de la séquence adénome-cancer a énormément évolué ces dix dernières années, et il semble de plus en plus clair qu'il n'existe pas une mais plusieurs voies de cancérogénèse colorectale. Ces voies sont spécifiques de la morphologie des tumeurs dont elles sont issues et donc souvent de leur localisation le long du cadre colique. Or, parmi l'importante littérature existante sur les facteurs de risque ou protecteurs des tumeurs colorectales, très peu d'études avaient distingué les tumeurs du côlon droit de celles du côlon gauche.

D'autre part, assez peu de résultats ont été publiés sur la relation entre des expositions anthropométriques précoces et le risque de développer des tumeurs colorectales à l'âge adulte, alors que de telles relations ont été mises en évidence pour d'autres cancers fréquents, tels que les cancers du sein ou de la prostate ou pour le diabète qui est lui-même associé au risque de cancer colorectal.

Les études publiées sur la relation entre prise de THM et risque de tumeurs colorectales ont été le plus souvent menées en Amérique du Nord où les habitudes de prescriptions sont très différentes des prescriptions françaises. De plus, les études sur adénomes, ou détaillant les analyses selon les types de THM utilisés sont encore assez rares. Il serait donc intéressant de préciser ces relations à partir des données d'une population de femmes françaises, ce qui n'a, à notre connaissance, jamais été rapporté.

Enfin, dans le but de diminuer le poids du cancer colorectal, une campagne de dépistage généralisée a été mise en place au cours de la décennie passée. Celle-ci vise les personnes à risque modéré et leur propose de faire un examen de dépistage de sang dans les selles puis une coloscopie en cas de résultat positif. Or des études récentes ont mis en doute l'efficacité de la coloscopie dans la prévention des tumeurs du côlon droit.

Ces trois expositions, font l'objet de débats de santé publique actuellement, et sont peut-être liés entre elles. En effet, la ménopause et les THM sont susceptibles d'interagir sur l'anthropométrie, et la prescription de THM est également potentiellement associée à l'importance du suivi médical, dans lequel on peut inclure le dépistage des cancers.

Ce présent travail a donc comporté trois grands objectifs. Le premier a consisté à préciser les relations entre l'anthropométrie à l'âge adulte mais aussi à différents moments au cours de la vie et le risque de tumeurs colorectales et notamment d'adénomes colorectaux. Le deuxième objectif a porté sur l'étude des associations entre prise de THM et risque d'adénomes et de cancers colorectaux, en détaillant les caractéristiques de la prise hormonale. Enfin, le troisième objectif a consisté à évaluer l'association entre antécédent personnel de coloscopie et risque de cancer colorectal subséquent, et ce, en fonction de la localisation des tumeurs.

Le cancer colorectal survient généralement chez des personnes relativement âgées (âge médian de 60 ans environ). L'étude E3N, composée de femmes âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990 est de ce fait pertinente pour les analyses envisagées. Cette cohorte comporte un nombre important de femmes pour lesquelles nous disposons de l'exposition aux divers facteurs potentiellement impliqués dans la carcinogénèse colorectale : alimentation, anthropométrie, activité physique, THM, mesures de dépistage telles que la coloscopie ou encore antécédents familiaux de cancer.

Ce travail revêt donc un intérêt biologique, dans l'amélioration de la compréhension des mécanismes reliant l'anthropométrie ou les hormones à la cancérogénèse colorectale, mais aussi en termes de santé publique, parce qu'il pose la question d'une prévention éventuelle dès l'enfance par un contrôle du poids, mais aussi parce qu'il analyse l'efficacité des moyens mis en œuvre en France dans la stratégie de dépistage de ce cancer.

## **PARTIE II. MATERIEL ET METHODES**

---

### **1. La cohorte E3N**

#### **1.1. Présentation de la cohorte**

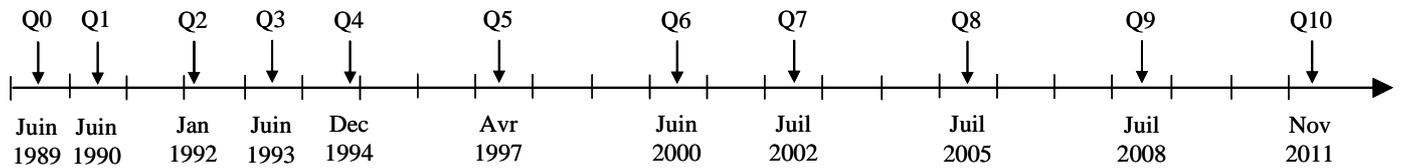
L'étude française E3N, Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), est une étude prospective de cohorte initiée en 1990 auprès d'environ 100 000 femmes résidant en France métropolitaine au moment de l'inclusion. L'objectif initial était d'étudier les facteurs de risque des principaux cancers chez la femme, cet objectif s'étant depuis élargi à d'autres maladies chroniques. Les principaux facteurs de risque étudiés sont de caractère hormonal, alimentaire et liés au mode de vie (243).

Après une phase régionale pilote en 1989, le recrutement dans la cohorte a eu lieu en 1990 au plan national parmi des femmes nées entre 1925 et 1950 (par conséquent âgées de 40 à 65 ans), adhérentes à la MGEN et sur le principe du volontariat. Parmi 500 000 femmes initialement sollicitées, près de 100 000 ont été recrutées. Le choix des femmes adhérentes à la MGEN a été motivé par le besoin d'optimiser les chances de suivi à long terme, en incluant la capacité de ces femmes à remplir régulièrement des questionnaires relativement détaillés et la possibilité de réduire le nombre de perdues de vue grâce à la mise à jour des fichiers de la MGEN. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement dans l'étude.

#### **1.2. Le recueil des données**

Les données ont été recueillies au moyen d'auto-questionnaires remplis par les femmes à leur domicile et envoyés par courrier postal. Suite à un questionnaire initial (Q0 pour la phase régionale et Q1 pour la phase nationale) dont la date de remplissage correspond à la date de recrutement, des questionnaires de suivi (Q2 à Q9) ont été envoyés tous les deux à trois ans environ, entre 1992 et 2008 (Figure 13). Il est prévu d'envoyer un 10<sup>ème</sup> questionnaire en septembre 2011. Alors que les troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été envoyés aux femmes qui ont répondu au questionnaire précédent, tous les autres questionnaires (Q2, Q5, Q6, Q7, Q8 et Q9) ont été envoyés à l'ensemble des participantes. La

cohorte complète est constituée des 98995 femmes qui ont renvoyé un questionnaire initial (Q0 ou Q1) et leur accord de participation.



**Figure 13 : Chronologie de l'envoi des questionnaires dans E3N de 1989 à 2011**

En cas d'absence de réponse, au moins deux relances postales étaient effectuées pour chaque questionnaire. Les taux de réponse spécifiques à chaque questionnaire sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Historique des questionnaires et taux de réponse**

Questionnaire	Contenu spécifique	Nombre d'envois	Nombre de retours	Taux de réponse (%)
Q2	Histoire reproductive et prise de traitements hormonaux	98990	85085	86
Q3*	Alimentation	93055	76208	82
Q4*	Mesures anthropométriques et prise de compléments alimentaires	75347	69197	92
Q5	Mise à jour	97860	86807	89
Q6	Mise à jour	96605	83104	86
Q7	Mise à jour	93389	81432	87
Q8	Alimentation et prise de compléments alimentaires	93121	71768	77
Q9	Mise à jour	91602	73705	80

\* non envoyé à la cohorte entière

Le questionnaire initial (Q0, Q1) comportait des questions sur des facteurs socio-économiques (le niveau d'études et la profession), certains paramètres anthropométriques à différents âges (silhouettes, taille et poids), des facteurs reproductifs et hormonaux (dont l'âge de la ménopause si pertinent), l'utilisation de méthodes contraceptives, l'état de santé (dont la déclaration de maladie et d'examen médicaux), les antécédents familiaux et personnels de santé (en particulier de cancer), l'activité physique et la consommation de tabac. Le questionnaire suivant (Q2) détaillait la prise de traitements hormonaux (contraceptifs oraux et traitements hormonaux de la ménopause) et les grossesses ; le quatrième questionnaire (Q4) détaillait les mesures anthropométriques. Les 3<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> questionnaires (Q3 et Q8)

comportaient un questionnaire d'histoire alimentaire. Tous les questionnaires de suivi (Q2 à Q9) faisaient le point sur l'état de santé et mettaient à jour certaines informations comme le poids, la consommation de tabac, le statut ménopausique ou la prise de médicaments. Une mise à jour des antécédents familiaux de cancer a également été demandée en Q6.

Les participantes qui ont renvoyé la partie alimentaire du questionnaire Q3 (74 531 femmes) constituent également la composante française de l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC). L'étude de cohorte EPIC est composée de près de 500 000 participants, hommes et femmes, au sein de dix pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède). Elle est coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) à Lyon (244).

## **2. Les données d'exposition**

### **2.1. Les données anthropométriques**

Les données anthropométriques ont été recueillies dans différents questionnaires, certaines ont fait l'objet de questions dans plusieurs questionnaires, d'autres n'ont été recueillies qu'une seule fois au cours du suivi.

Le poids a été renseigné à chacun des neuf questionnaires. La taille a quant à elle été demandée en 1990 (Q1), 1995 (Q4), 2000 (Q6), 2002 (Q7) et 2005 (Q8). Nous avons calculé une taille standardisée unique pour chaque femme, correspondant à sa taille avant un éventuel tassement dû à l'âge. A partir des poids déclarés à chaque questionnaire et de cette taille standardisée, nous avons calculé un indice de masse corporelle à chaque questionnaire selon la définition présentée dans la Partie I (poids/taille<sup>2</sup>). Les variables de poids et de taille ont par la suite été catégorisées en quartiles. Nous avons utilisé les valeurs seuils de l'OMS définies dans le Tableau 1 (Partie I: 3.1.) (93) pour catégoriser l'indice de masse corporelle, en subdivisant la catégorie normale avec un seuil à 22 kg/m<sup>2</sup>, qui correspond à peu près à la médiane de notre population.

Nous avons de plus créé deux variables permettant d'apprécier la prise de poids ou les fluctuations du poids au cours du temps. La variable de prise de poids moyenne annuelle a été définie comme suit :

$$\frac{\sum_{i=2}^x (PoidsQ_i - PoidsQ_{i-1})}{AnnéeQ_x - AnnéeQ_1}$$

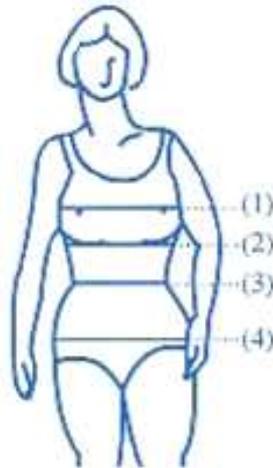
Avec  $Q_x$  le questionnaire considéré,  $Q_{x-1}$  le questionnaire précédent et  $Q_1$  le questionnaire d'inclusion. Nous avons défini la variable de fluctuations de poids moyenne annuelle à l'aide de la formule suivante :

$$\frac{\sum_{i=2}^x |PoidsQ_i - PoidsQ_{i-1}|}{AnnéeQ_x - AnnéeQ_1}$$

Pour la variable de prise de poids, nous avons créé quatre classes : une diminution de poids (<0 kg/an), un poids stable (0 kg/an), une faible prise de poids (0-0,5 kg/an), une plus forte prise de poids (>0,5 kg/an). Pour les fluctuations de poids, nous avons créé trois classes : un poids stable ou de faibles variations (0-0,5 kg/an), une variation de poids modérée (0,5-1,0 kg/an), une variation de poids plus importante (>1,0 kg/an).

La taille assise a été recueillie en 1995 (Q4), avec la consigne suivante : « S'asseoir sur un tabouret d'assise rigide. Se tenir droite, omoplates et fesses contre le mur. Prendre la mesure de la taille à l'aide d'une équerre placée sur la tête. Soustraire la hauteur du tabouret ». La longueur des jambes a ensuite été calculée (en soustrayant la taille assise à la taille), ainsi que le ratio taille assise / taille. Ces variables ont été catégorisées en quartiles.

Le tour de taille et le tour de hanches ont été collectés au quatrième questionnaire (1995). Nous avons ensuite calculé le ratio tour de taille / tour de hanches (RTH). Le tour de taille a été défini comme la circonférence la plus petite entre la dernière côté et la crête iliaque (245). Un schéma était fourni pour faciliter les mesures et éviter les erreurs (Figure 14). Toutes ces variables ont par la suite été catégorisées en quartiles.

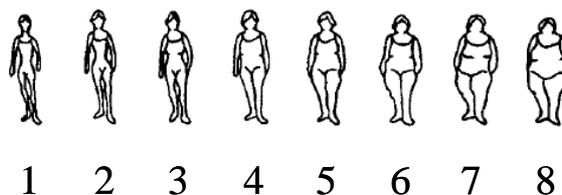


**Figure 14 : Schéma fourni pour aider l'auto-mesure des variables anthropométriques**  
(1) et (2) : tour de poitrine ; (3) : tour de taille ; (4) : tour de hanches

Au septième questionnaire, plusieurs questions ont été posées sur l'anthropométrie à la naissance. Une question concernait la prématurité, définie comme une naissance au moins un mois avant la date du terme prévue. Deux questions ont été posées sur le poids à la naissance. La première recueillait une information qualitative, avec 3 modalités possibles de réponse : petit, moyen ou poids de naissance élevé. Une deuxième question, quantitative, demandait une donnée chiffrée, en kg. De même, deux questions ont été posées pour la taille à la naissance (en cm). Nous avons créé une classe spécifique pour les femmes nées prématurément. Pour les femmes restantes, nous avons créé trois classes de poids de naissance (petit ou <3000 g, moyen ou compris entre 3000 et 3499 g, élevé ou  $\geq 3500$  g) et de taille de naissance (petite ou <48 cm, moyenne ou comprise entre 48 et 51 cm, grande ou >51 cm). Ces classes ont été définies prioritairement à partir des informations quantitatives et à défaut à partir des informations qualitatives.

Une estimation de la corpulence dans l'enfance et au début de l'âge adulte a été recueillie au premier questionnaire et consistait à choisir une silhouette représentant le mieux sa corpulence à un âge donné parmi huit silhouettes proposées (246) (Figure 15).

**Figure 15 : Silhouettes de Sorenson**



[D'après (246)]

Il a été demandé aux participantes d'estimer leur corpulence à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et au moment de leur réponse au questionnaire d'inclusion. En cas de réponses multiples, nous avons choisi de retenir la silhouette la plus élevée. Les silhouettes ont ensuite été regroupées en 3 classes, de manière à ce que les effectifs soient équilibrés.

Toutes les mesures anthropométriques considérées ont été auto-rapportées. Pour les valeurs mesurables à l'âge adulte, une étude de validation a été effectuée auprès de 152 femmes de la cohorte résidant en région parisienne (247). La veille d'un prélèvement sanguin, ces femmes avaient rempli un auto-questionnaire spécifique dans lequel elles ont rapporté les valeurs des mesures anthropométriques décrites ci-dessus (sauf les silhouettes dans l'enfance et les variables de naissance). Le jour du prélèvement, les mêmes mesures ont été prises par des techniciens selon un protocole standardisé. Les coefficients de corrélation entre les mesures effectuées par un technicien et l'auto-déclaration des femmes étaient élevés (plus de 0,80) sauf pour la taille assise (0,56). La concordance n'était donc pas très bonne pour les variables de composantes de la taille, peut-être en partie à cause de difficultés de mesures. Nous avons donc décidé de nous restreindre aux valeurs les plus probables pour la taille assise (comprises entre 40% et 60% de la taille totale).

Concernant l'utilisation des silhouettes dans l'enfance, l'auto-déclaration des silhouettes à l'âge adulte a également été validée avec une concordance assez bonne (0,85), malgré une tendance à la surévaluation pour les personnes de forte corpulence.

Enfin, à propos du poids et de la taille de naissance, une étude de validation de l'auto-déclaration chez des femmes américaines a rapporté des coefficients de corrélation modérés, mais les meilleures performances (0,75 environ) étaient obtenues chez les femmes blanches, avec le niveau d'éducation le plus élevé (248).

## **2.2. Traitements hormonaux de la ménopause**

Les données concernant les THM ont été recueillies à partir du questionnaire Q2. Les femmes devaient y indiquer si elles avaient déjà utilisé des traitements hormonaux pour contraception orale, pré-ménopause, ménopause, maladies du sein, de l'utérus, de l'ovaire, ou autres. Elles devaient aussi préciser, pour chaque épisode de traitement, le nom du traitement, l'âge au début de l'utilisation et la durée d'utilisation (en mois). Pour faciliter l'effort de mémoire, ce questionnaire était accompagné d'un dépliant présentant les photographies en couleur des conditionnements des traitements commercialisés en France. Tous les questionnaires suivants

proposaient une mise à jour de l'utilisation de traitements hormonaux (nom des médicaments, date de début d'utilisation, durée d'utilisation). En revanche, aucune question ne portait sur la dose de traitement utilisée ou le schéma d'administration des progestatifs.

A partir des données de chaque questionnaire, nous avons reconstitué, pour chacune des participantes, l'historique d'utilisation des THM jusqu'à Q8 inclus : pour chaque épisode de traitement (défini comme l'utilisation sans interruption d'un THM donné), nous disposions de la date de début de l'épisode, de sa date de fin et des noms des traitements utilisés (un seul nom de traitement dans le cas de l'utilisation d'estrogènes seuls ou de préparations combinant directement estrogène et progestatif ; deux noms de traitement en cas d'administration concomitante d'un estrogène et d'un progestatif).

En dehors de quelques cas particuliers (Estreva®, Climaston® et Femseptcombi®), nous avons pu déduire, à partir des noms de traitements rapportés dans les auto-questionnaires, les paramètres suivants pour chaque épisode de traitement : la voie d'administration des estrogènes (orale, cutanée, vaginale, autre), la voie d'administration des progestatifs (toujours la voie orale sauf pour le Femseptcombi®), le schéma d'administration pour les préparations combinant directement un estrogène et un progestatif (continu séquentiel ; continu combiné ; discontinu combiné ; discontinu séquentiel), la molécule estrogénique utilisée et la molécule progestative éventuellement utilisée en association avec l'estrogène.

### **2.3. Coloscopies et antécédents familiaux de cancer colorectal**

#### **a. Coloscopies**

Chaque questionnaire, demandant une mise à jour de l'état de santé, comprenait des questions sur les examens médicaux passés depuis le questionnaire précédant, dont les coloscopies. La question consistait en une case à cocher, puis il était ensuite demandé de renseigner le résultat de cette coloscopie en cochant une case au choix parmi : « normal », « anormal » ou « ne sait pas ». Nous avons considéré qu'une femme avait passé une coloscopie si la case de déclaration de coloscopie ou les cases de résultat normal ou anormal avaient été cochées. D'autre part, le diagnostic de certains événements de santé nécessitait d'avoir passé une coloscopie ; nous en avons donc tenu compte pour définir la variable coloscopie. Les femmes ayant déclaré dans le premier questionnaire « avoir eu un résultat positif de recherche de sang dans les selles, suivi d'une coloscopie », ou ayant déclaré une biopsie intestinale dans les

questionnaires 1 ou 2, ou ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont donc également été considérées dans la catégorie de celles ayant eu une coloscopie.

Nous ne disposons pas des dates de coloscopie, et les avons approximées aux dates de réponse aux questionnaires où elles avaient été déclarées, de façon à garder une approche prospective. Nous avons également créé une variable de multiplicité des coloscopies, prenant la valeur 0 tant que la femme n'avait jamais déclaré de coloscopie, la valeur 1 si elle avait déclaré une coloscopie dans un seul questionnaire, et la valeur 2 si elle avait déclaré une coloscopie dans plusieurs questionnaires.

Une étude de validation a été menée sur un échantillon d'un peu moins de 480 femmes ayant déclaré au moins une coloscopie normale ou anormale. Parmi elles, seules 7 n'avaient jamais passé de coloscopie. La valeur prédictive positive de l'auto-déclaration de la coloscopie était donc de 97% dans notre population. D'autre part, plus de 80% des coloscopies effectuées étaient complètes. Ce résultat est cohérent avec celui de 93% chez les femmes d'une étude de validation allemande (249).

#### b. Antécédents familiaux de cancer colorectal

Les antécédents familiaux de cancer ont été recueillis à l'entrée dans l'étude (Q1) et mis à jour en 2000 (Q6). Dans ces deux questionnaires, il a été demandé aux participantes de dire si leur père et/ou leur mère avait été atteint d'un cancer de l'intestin et de donner le nombre de frères et sœurs, d'enfants, d'oncles et tantes et/ou de grands-parents atteints de ce même cancer. De plus, en 2000, une question portait sur le nombre d'enfants, de frères et sœurs, et d'oncles et tantes des participantes, ce qui nous a permis de faire des vérifications de cohérence. D'autre part, en accompagnement de ces questions, il était précisé que les antécédents demandés concernaient les personnes vivantes ou décédées (Q6) et uniquement liées par le sang (Q1 et Q6). La question portait en Q1 sur les antécédents de cancer « intestinal » et pas seulement « colorectal », cependant en Q6, les antécédents de cancer de l'estomac ont été renseignés à part. Nous avons donc considéré que la dénomination de « cancer intestinal » recouvrait essentiellement les cancers colorectaux.

Les données recueillies nous ont permis de créer à ces deux questionnaires une variable d'antécédent familial de cancer colorectal au premier degré<sup>1</sup> et une autre d'antécédent familial

---

<sup>1</sup> Parents, frères, sœurs et enfants.

de cancer colorectal au second degré<sup>1</sup>. Nous avons également créé une variable indiquant le nombre d'apparentés au premier ou au second degré atteints de cancer colorectal.

## **2.4. Les autres expositions**

### **a. La ménopause**

La ménopause correspond à l'arrêt des règles, mais il s'agit d'un phénomène progressif. On convient généralement que la ménopause est confirmée après douze mois d'aménorrhée. Cependant, le moment de la ménopause n'est pas toujours simple à établir. Une femme peut prendre un THM séquentiel et être réglée artificiellement tout en étant ménopausée. A l'inverse, si une femme a été hystérectomisée, elle n'a plus de règles mais peut ne pas être ménopausée. Concernant l'ovariectomie, elle n'induit la ménopause que si les deux ovaires ont été enlevés ou si l'ovaire restant en place est non fonctionnel. C'est donc à partir de tous ces éléments que le statut ménopausique à chaque questionnaire et l'âge de ménopause des femmes ont été déterminés.

Une femme a été considérée comme pré-ménopausée si elle se déclarait non ménopausée, réglée sans utiliser de traitement hormonal ou réglée sous pilule contraceptive ou sous progestatif seul. Une femme était considérée comme ménopausée si elle se déclarait elle-même comme tel, si elle prenait un THM, si elle déclarait une absence de règles depuis plus d'un an et qu'elle n'était pas sous traitement progestatif seul continu et n'avait pas subi d'hystérectomie, ou si elle avait subi une ovariectomie bilatérale ou une chimiothérapie / radiothérapie ayant provoqué un arrêt définitif des règles. Enfin, pour certaines, le statut ménopausique n'a pu être déterminé si la femme ne répondait à aucun des critères susmentionnés.

L'âge de la ménopause a ensuite été déterminé en utilisant les informations suivantes par ordre décroissant de priorité : 1) l'âge d'arrêt définitif des règles si celui-ci avait eu lieu avant toute prise de THM, 2) l'âge au moment d'une éventuelle ovariectomie bilatérale, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles, si ces interventions avaient eu lieu avant l'arrêt définitif des règles et avant toute prise de THM, 3) l'âge auto-déclaré de ménopause, 4) l'âge au début de la prise d'un THM, 5) l'âge aux premiers effets secondaires de la ménopause.

---

<sup>1</sup> Premier degré auquel on ajoute les grands-parents et les oncles et tantes de sang.

Si le statut ménopausique et/ou l'âge à la ménopause n'avaient pas pu être déterminés selon les critères définis plus haut, des imputations ont été effectuées. Si le statut ménopausique était inconnu et si la femme était âgée de moins de 51 ans, elle a été considérée comme pré-ménopausée, sinon elle a été considérée comme ménopausée et d'âge à la ménopause égal à 51 ans. Si l'âge de la ménopause était inconnu, alors il a été imputé à 51 ans en cas de ménopause naturelle, 47 en cas de ménopause artificielle (c'est-à-dire provoquée par ovariectomie bilatérale ou par chimiothérapie/radiothérapie). Ces âges correspondaient aux médianes des âges des femmes ménopausées naturellement (51 ans, âge déterminé autrement que par l'âge à la prise de THM ou l'âge de survenue des effets secondaires) et artificiellement (47 ans) dans le reste de la cohorte. Ces données sur l'âge et le statut ménopausique ont par ailleurs été validées dans la cohorte E3N (250).

b. Expositions alimentaires

L'alimentation a été enregistrée à deux reprises entre 1993 et 1995 (Q3) et en 2005 (Q8) à l'aide de questionnaires d'histoire alimentaire (Q3 et Q8) validés par des rappels de 24 heures (251) et accompagnés d'un livret de photos également validé pour faciliter les estimations de la taille des portions d'aliments ou de certaines boissons (252). Seules les données du troisième questionnaire ont été utilisées dans le cadre de cette thèse. Le questionnaire a été envoyé à 95 644 participantes et le taux de réponse a été de 81% après deux relances postales; parmi les 77 613 questionnaires retournés, 74 531 ont pu être analysés.

Le questionnaire comprenait deux parties, l'une quantitative et l'autre qualitative. Le questionnaire de fréquence quantitatif recueillait les fréquences de consommation et les tailles de portions habituelles d'une liste de 66 aliments, structurée autour de huit repas journaliers (petit-déjeuner, collation de la matinée, apéritif précédant le déjeuner, déjeuner, collation de l'après-midi, apéritif précédant le dîner, dîner, collation suivant le dîner). Pour chaque type d'aliment, le sujet devait indiquer la fréquence de consommation (« jamais » ou « moins d'une fois par mois », nombre de fois par mois (1 à 3 fois), nombre de fois par semaine (1 à 7 fois)) et la quantité consommée estimée, soit en unité standard (nombre d'œufs, nombre de cuillères à café, etc.), soit à l'aide du livret de photographies en couleurs représentant les portions. La seconde partie du questionnaire revêtait un aspect plus qualitatif. Elle visait à préciser l'alimentation du sujet en détaillant, pour chaque groupe alimentaire (fruits, fromage, crudités, yaourt, fromage blanc, fromage, etc.), les aliments simples le composant (types de fruits précis par exemple), leur fréquence de consommation et comportait également des questions détaillées sur les matières grasses, le sucre et les modes de cuisson utilisés. Après pondération

de la première partie par la deuxième, le questionnaire a permis d'évaluer la consommation habituelle d'un total de 208 items d'aliments ou boissons. Les consommations alimentaires ont ensuite été converties en nutriments à l'aide de la table de composition alimentaire du CIQUAL. Nous avons ainsi à disposition, pour chaque femme ayant rempli le questionnaire alimentaire, une estimation de la consommation énergétique journalière, ainsi qu'en divers aliments et nutriments.

c. Activité physique

Pour déterminer le niveau d'activité physique des participantes, nous avons utilisé les données recueillies dans les questionnaires Q1, Q3, Q5 et Q7. Dans chacun de ces questionnaires, les participantes avaient indiqué combien de temps par semaine elles consacraient en moyenne à diverses activités physiques (la marche, le sport, les activités ménagères, le jardinage et le bricolage par exemple), en différenciant les activités modérées ou vigoureuses des activités moins intensives. A partir des données recueillies, une échelle de dépense énergétique par activité a été utilisée, afin de créer une variable estimant la dépense énergétique globale (en kcal/semaine), rapportée ensuite au poids (kg), avec pour unité l'« équivalent métabolique » (MET, Kcal/kg/semaine) (253). Le Metabolic Equivalent Task (MET) est une unité d'équivalent métabolique d'effort physique calculé sur la semaine qui permet de comparer et d'additionner les activités d'intensité différente (sur la base des heures par semaine). Elle fournit une estimation du niveau d'activité physique d'un sport ou d'une activité (à titre d'exemple, 1 heure de vélo/semaine = 6 METs = 6 fois plus d'énergie dépensée qu'au repos). Les questions sur l'activité physique n'étaient pas homogènes entre les questionnaires (notamment entre le premier questionnaire et les questionnaires suivants), ce qui n'a permis considérer cette variable de façon dépendante du temps que pour des analyses dont le suivi commençait à Q3.

d. Niveau d'études

A l'inclusion, une question portait sur le niveau d'études, avec 6 modalités proposées : pas d'études, certificat d'études, BEPC-CAP, Bac à Bac +2, Bac + 3 à Bac + 4, au moins Bac + 5. Ces modalités ont été regroupées en 3 classes : inférieur à Bac, Bac à Bac + 2, supérieur à Bac + 2, la modalité très largement majoritaire étant celle de Bac à Bac + 2.

e. Tabagisme

Des questions sur le tabagisme actif ont permis de définir un statut tabagique à chaque questionnaire : les non fumeuses (femmes qui n'ont jamais fumé), les anciennes fumeuses et les fumeuses actuelles. Des questions portant, pour les fumeuses, sur la quantité de tabac consommée, la durée de tabagisme ou la durée depuis l'arrêt ont permis de faire des vérifications de cohérence de réponse au sein d'un même questionnaire, mais aussi entre questionnaires. Ces questions quantitatives n'étaient pas disponibles à tous les questionnaires, les paquets-années n'ont donc pas pu être calculés.

f. Contraceptifs oraux

Cette variable a été créée en utilisant les données des questionnaires Q1 et Q2. Dans le premier, les participantes avaient indiqué les méthodes contraceptives utilisées à différents moments de leur vie reproductive ; parmi les méthodes proposées figurait l'utilisation de la pilule. Le questionnaire Q2 incluait un recueil détaillé des épisodes d'utilisation d'hormones au cours de la vie (nom des traitements, âge de début d'utilisation et durée). Ces deux sources de données ont été utilisées afin de déterminer si les participantes avaient utilisé un contraceptif oral avant la ménopause.

g. Progestatifs avant ménopause

Avant la ménopause, les progestatifs peuvent être utilisés seuls (c'est-à-dire sans qu'un estrogène leur soit associé) dans un but contraceptif ou pour des indications variées, comme des problèmes menstruels, des maladies bénignes de l'utérus ou des ovaires, ou certaines maladies bénignes du sein (254). Afin de déterminer si les participantes avaient utilisé de tels traitements en pré-ménopause, nous avons utilisé les données du questionnaire Q2, qui détaillait les épisodes d'utilisation d'hormones au cours de la vie (nom des traitements, âge de début d'utilisation et durée).

h. Privations de guerre

Une estimation des privations dont les participantes ont souffert pendant la guerre a été demandée à l'inclusion dans l'étude (Q1). Une catégorie spécifique a été créée pour les femmes non encore nées au moment de la guerre. Pour les autres, 4 modalités étaient proposées (pas ou peu souffert – moyennement – beaucoup, faim continue – énormément, déportation), qui ont été regroupées en deux catégories de souffrances faibles à modérées ou fortes à très fortes.

i. Avoir été allaitée

A Q7, en parallèle aux questions sur les poids et taille de naissance, une question a été posée sur le fait d'avoir été allaitée. Nous avons considéré une variable à deux modalités, en regroupant les femmes ayant déclaré avoir été allaitées soit par leur mère soit par leur nourrice.

j. Age à la puberté

L'âge aux premières règles a été déterminé à partir des données des questionnaires Q1 et Q2.

k. Diabète

Comme les autres maladies, le diabète a pu être auto-déclaré au premier questionnaire et a fait l'objet de questions de mise à jour à chaque questionnaire. Des cas non auto-déclarés et diagnostiqués à partir de 2004 ont par ailleurs pu être identifiés à partir des bases de remboursement de la MGEN. Les cas auto-déclarés dans les questionnaires ont été validés en utilisant les critères suivants, par ordre de priorité : avoir eu un remboursement pour un médicament anti-diabétique dans les bases de remboursement de la MGEN, remplir les critères de l'OMS définissant le diabète au moment du diagnostic ou à la dernière mesure (taux de glucose à jeun  $\geq 7,0$  mmol/l ou taux de glucose non à jeun  $\geq 11,1$  mmol/l), et/ou déclarer suivre un traitement anti-diabétique (136).

l. Hystérectomie

Des questions portaient sur l'hystérectomie aux questionnaires 1, 2, 5, 6, 7 et 8. Les données d'hospitalisations des questionnaires 3 à 7 ont également été utilisées pour construire cette variable.

m. Tumeurs bénignes de l'utérus

La déclaration de maladies bénignes de l'utérus, et notamment de fibromes utérins, a été demandée et mise à jour à chaque questionnaire.

n. Recherche de sang dans les selles, troubles du transit intestinal et antécédents personnels d'hémorroïdes

Ces trois variables ont été auto-déclarées et mises à jour à chaque questionnaire.

### **3. Les tumeurs colorectales au sein de la cohorte E3N**

Comme pour toutes les autres variables liées à l'état de santé, les diagnostics de tumeurs colorectales, bénignes ou malignes, ont été auto-déclarés dans les questionnaires généraux envoyés tous les 2 à 3 ans. Une partie de mon travail de thèse a été consacrée à la validation des cas, essentiellement d'adénomes. Ce travail m'a permis de mieux comprendre la pathologie étudiée mais aussi de me familiariser avec la base de données et les différentes variables disponibles.

#### **3.1. Adénomes**

Des questions sur le diagnostic de polypes intestinaux ont été posées dans tous les questionnaires. Une date de diagnostic était demandée également dans chaque questionnaire. Nous avons considéré qu'une femme avait déclaré un polype intestinal si la case correspondante avait été cochée et/ou si une date était renseignée. D'autre part, dans les questionnaires Q2 à Q5, des questions ont été posées sur la méthode de résection des polypes, avec comme réponses possible : enlevé(s) par chirurgie, enlevé(s) par résection endoscopique ou non enlevé(s). Nous avons donc aussi inclus dans le groupe de femmes ayant potentiellement un adénome, celles ayant déclaré avoir eu un polype réséqué par chirurgie ou résection endoscopique sans avoir préalablement coché la case de déclaration de polype.

Cependant, les polypes n'étant pas tous des adénomes, un travail de validation des cas a été entrepris. Une première base de données avait été mise en place dans le cadre d'une thèse précédente. Les femmes ayant déclaré un polype intestinal entre le troisième questionnaire (questionnaire alimentaire) et le cinquième questionnaire avaient alors été incluses dans cette base et avaient reçu un questionnaire spécifique, leur demandant une confirmation de leur déclaration et le cas échéant de nous faire parvenir les comptes-rendus anatomo-pathologiques correspondants. Les coordonnées de leurs praticiens leur avaient également été demandées afin de pouvoir contacter ces derniers si les participantes n'avaient pas pu elles-mêmes nous fournir les documents dont nous avons besoin. Par la suite un travail d'extension de cette base de données aux femmes ayant déclaré un polype aux questionnaires Q6 et Q7 avait été commencé. Après nous être assurés que la population incluse dans la base de données correspondait à celle définie par les critères présentés ci-dessus, nous avons entrepris une nouvelle validation par envoi de courriers aux femmes ou à leur médecin (Annexe K et Annexe L). De plus, afin de compléter le travail effectué auparavant, nous avons également demandé les comptes-rendus de coloscopie car la localisation ou la taille des tumeurs

n'étaient pas toujours disponibles sur les comptes-rendus histologiques. Finalement 5243 femmes ayant déclaré un polype intestinal entre les questionnaires Q3 et Q7 inclus et ayant répondu à la partie alimentaire du troisième questionnaire ont été incluses dans la base de données.

Après nous être procurés les documents nécessaires, nous avons codé les informations suivantes : la date précise de diagnostic des lésions, leur taille et leur localisation précise sur le cadre colique à partir du compte-rendu de coloscopie, ainsi que leur morphologie et leur dysplasie à partir du compte-rendu histologique.

Nous avons alors réparti les adénomes en 2 groupes : les adénomes non avancés et les adénomes avancés, à haut risque de transformation carcinomateuse, correspondant aux adénomes ayant une composante villositaire en morphologie et/ou une dysplasie de haut grade et/ou une taille supérieure à 1 cm. Si une femme avait été diagnostiquée d'adénomes non avancés et avancés à la même date, elle a été classée dans le groupe à plus haut risque.

### **3.2. Cancers**

Chaque questionnaire comportait également des questions sur le(s) cancer(s) éventuel(s) et la date de diagnostic correspondante. Les participantes concernées étaient invitées à communiquer les coordonnées de leur médecin traitant et les comptes-rendus anatomo-pathologiques en leur possession. Comme pour les adénomes, si une femme ne nous avait pas communiqué elle-même ses comptes-rendus, un courrier était adressé à son médecin traitant pour les obtenir. Au total, les comptes-rendus anatomopathologiques ont été obtenus pour 97% des cas incidents de cancer colorectal identifiés dans la cohorte entre 1990 et 2008. Les femmes pour lesquelles nous n'avons pas réussi à obtenir le compte rendu anatomopathologique ont quand-même été incluses dans les analyses ne prenant pas en compte les caractéristiques histologiques ou de localisation des cancers, dans la mesure où nous disposions d'une date de diagnostic approximative. En effet, le taux de faux positif est faible (environ 8%), et la majorité des cancers déclarés étaient invasifs. Nous avons donc considéré que les 3% de cancers non validés par compte-rendu correspondaient également à des cancers invasifs. En revanche, ces femmes n'ont pas pu être prises en compte dans les analyses par sous-groupes puisque nous n'avons pas d'information sur les caractéristiques de leur cancer.

Par ailleurs, nous avons également pris en considération les causes de décès par cancer colorectal pour identifier des cas non déclarés dans les questionnaires de suivi. Dans ce cas,

nous nous sommes adressés aux médecins communiqués par la femme, ou par la MGEN, afin de valider un maximum de cas. Cependant, l'investigation de l'histoire du cancer demeure dans cette situation beaucoup plus compliquée que lorsque la patiente est vivante. Si l'investigation n'a pas abouti, la date de diagnostic reste inconnue et il a été jugé préférable de censurer systématiquement ces femmes à leur dernière date de réponse à un questionnaire, c'est-à-dire d'arrêter leur suivi à cette date et de les considérer comme des non-cas.

Nous avons exclu de notre population les cancers survenus dans l'appendice, ainsi que ceux ne correspondant pas à des adénocarcinomes (1 lymphome, 1 leiomyosarcome, 10 tumeurs carcinoïdes et 1 cancer médullaire à stroma lymphoïde) ou à des adénocarcinomes in situ (qui ont été inclus dans les cas d'adénomes avancés).

Pour les adénomes comme pour les cancers, la classification par site s'est faite comme suit : le côlon droit regroupe le caecum, le côlon ascendant, l'angle droit et le côlon transverse ; le côlon gauche comprend l'angle gauche, le côlon gauche et le sigmoïde ; le rectum est composé de la jonction recto-sigmoïdienne et du rectum.

#### **4. Populations d'étude et durées de participation**

##### **4.1. Adénomes**

La validation des cas d'adénomes n'ayant été effectuée que sur la période 1993 (Q3) – 2002 (Q7), c'est sur cette période maximale que les analyses ont été effectuées. D'autre part, les adénomes étant généralement des lésions asymptomatiques, nous nous sommes restreints à la sous-cohorte de femmes ayant passé une coloscopie au cours du suivi. Dans nos analyses, les cas correspondaient donc aux femmes avec adénomes et les non-cas aux personnes avec coloscopie normale. Nous n'avons pas utilisé la question sur le résultat de la coloscopie pour qualifier le résultat de normal ou non car nous nous sommes aperçus que pour les participantes dont nous disposions des comptes-rendus de coloscopie, que cette information n'était pas fiable et dépendait beaucoup de l'appréciation du praticien mais aussi de la capacité de la femme à juger une coloscopie normale ou anormale. Nous avons alors croisé à chaque questionnaire la déclaration de coloscopie avec les réponses aux questions portant sur des événements de santé découverts au cours de cet examen. Nous avons donc considéré qu'une coloscopie était normale si la femme n'avait pas déclaré au même questionnaire un cancer intestinal, un polype intestinal ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Pour les analyses, parmi les 74531 femmes ayant répondu à la partie alimentaire du 3<sup>ème</sup> questionnaire, nous avons exclu les femmes avec un cancer prévalent (n = 4654), sans suivi après le questionnaire d'inclusion dans les analyses (n = 810), les femmes avec un apport énergétique improbable (lorsque nous avons ajusté nos modèles sur des variables alimentaires) (n = 1364), sans coloscopie au cours du suivi (n = 46781), avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (n = 193), une colectomie (n = 9), une polypose adénomateuse familiale (n = 1), un adénome ou un polype prévalent à l'inclusion (n = 1953), un polype hyperplasique et pas d'adénome au premier diagnostic de polype incident (n = 840), un polype qui n'a pas pu être analysé (n = 114) et enfin les femmes pour lesquelles, malgré les différents mailings, nous n'avons pas réussi à nous procurer les documents nécessaires (n = 415). Des exclusions supplémentaires ont été réalisées selon les expositions considérées, leur nombre, ainsi que la taille de la population pour chaque analyse seront présentés dans chaque partie spécifique.

La date de début de suivi était variable selon les expositions considérées, elle sera donc précisée dans chaque partie. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'au premier événement parmi : la date de diagnostic d'adénome, la date de dernière réponse à un questionnaire avec déclaration de coloscopie normale comme définie ci-dessus, ou juillet 2002 (la date de point qui correspond à l'envoi du 7<sup>ème</sup> questionnaire). Dans le cas où un cancer avait été diagnostiqué au cours du suivi, la femme a été censurée et a contribué comme non-cas, non pas jusqu'à la date de son cancer, mais jusqu'au dernier questionnaire où elle avait déclaré une coloscopie normale (avec, dans le cas d'un cancer colorectal, un écart minimum de 2 questionnaires entre les déclarations de coloscopie normale et de cancer).

## **4.2. Cancers**

Pour les analyses sur les cancers colorectaux, les seules exclusions concernaient les femmes sans suivi (n = 2085), et celles ayant été diagnostiquées d'un cancer avant leur inclusion dans l'étude (n = 4832). Cependant, comme pour les adénomes, d'autres exclusions ont été faites selon les expositions considérées et seront présentées dans les parties suivantes.

La date de début de suivi était variable et sera précisée plus tard. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'à la date de diagnostic de tout type de cancer (sauf les cancers colorectaux in situ et les carcinomes baso-cellulaires) au premier événement parmi : la date de dernière réponse à un questionnaire, ou juin 2008 (la date de point qui correspond à l'envoi du 9<sup>ème</sup> questionnaire).

## 5. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS<sup>®</sup> (version 9.2 ; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

### 5.1. Analyses descriptives

La description de la population d'étude selon les différentes expositions considérées a été réalisée à l'aide de statistiques usuelles, telles que moyenne et écart-type, médiane ou fréquences.

### 5.2. Analyses de survie

#### a. Modèle de Cox

##### i. Définition

Les analyses ont été effectuées à l'aide du modèle semi-paramétrique de Cox. Il s'agit d'un modèle de régression adapté à l'analyse des données censurées ; son avantage est de permettre la prise en compte simultanée de plusieurs variables explicatives qualitatives ou quantitatives dans la modélisation de l'incidence instantanée de l'événement étudié (255). L'événement considéré était dans nos analyses la survenue d'un premier adénome ou cancer colorectal incident. L'incidence instantanée de l'événement, aussi appelée risque instantané, à l'instant  $t$ , représente la probabilité d'apparition de l'événement dans un intervalle de temps  $[t, t+\Delta t]$  sachant que l'événement ne s'est pas réalisé avant l'instant  $t$ . Ce risque instantané, noté ici  $h(t)$ , est lié à la probabilité  $S(t)$  d'être indemne de la maladie à l'instant  $t$  par la relation suivante :

$$S(t) = \exp \left[ - \int_0^t h(t) dt \right]$$

Le modèle de Cox exprime le risque instantané  $h(t)$  en fonction de l'instant  $t$  et de l'ensemble des  $p$  variables explicatives. Dans le cadre d'un modèle multivarié, il se définit de la façon suivante :

$$h(t, Z) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p),$$

où les  $p$  coefficients  $\beta$  mesurent l'effet des  $p$  variables explicatives  $Z$ . Ces coefficients sont estimés à l'aide de la méthode du maximum de vraisemblance. D'après la formule présentée ci-dessus, la fonction de risque se décompose en 2 facteurs : une fonction de risque de base  $h_0(t)$  qui ne dépend que du temps et est commune à tous les individus, et un terme qui ne dépend que des covariables. Le modèle est dit semi-paramétrique car il ne fait aucune hypothèse sur la forme de la fonction de risque de base  $h_0(t)$ , cette partie est donc non paramétrée. Le modèle de Cox permet d'estimer un hasard ratio (HR), correspondant donc au ratio entre deux risques instantanés de sujets ayant des caractéristiques différentes, et qui est équivalent au risque relatif (RR).

## ii. Hypothèses du modèle

Ce modèle repose sur deux hypothèses.

Tout d'abord, la relation entre le risque instantané et les covariables est log-linéaire :

$$\log \frac{h(t, Z)}{h_0(t)} = \beta_1 Z_1 + \dots + \beta_p Z_p.$$

Ceci suppose que pour une variable continue, les estimations sont constantes pour chaque incrément d'une unité de la covariable, quelle que soit sa valeur. Une façon de s'affranchir de cette contrainte est de catégoriser les variables continues.

La deuxième hypothèse concerne la proportionnalité des risques. En effet, le rapport des risques instantanés pour 2 sujets  $a$  et  $b$ , de caractéristiques  $Z_{aj}$  et  $Z_{bj}$ ,  $j = 1, \dots, p$  ne dépend pas du temps :

$$\frac{h_a(t, Z_a)}{h_b(t, Z_b)} = \frac{h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_{a1} + \beta_2 Z_{a2} + \dots + \beta_p Z_{ap})}{h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_{b1} + \beta_2 Z_{b2} + \dots + \beta_p Z_{bp})} = \text{constante}$$

Cette hypothèse peut être testée par une méthode graphique en vérifiant que les courbes  $\text{Ln}[-\text{Ln}(S(t))]$  des sujets exposés et non exposés ne se coupent pas et sont parallèles. Cependant, cette hypothèse ne peut pas être vérifiée avec des variables dépendantes du temps.

## b. Choix de l'échelle de temps

Le modèle de Cox prend en compte le temps, et plus particulièrement un délai jusqu'à la survenue de l'événement d'intérêt. Ce délai est caractérisé par trois paramètres : l'origine (le début de l'exposition au risque de survenue de l'événement d'intérêt), l'entrée (le début de l'observation), et la sortie (la fin de l'observation et/ou de l'exposition au risque). La durée

d'observation correspond au délai écoulé entre l'entrée et la sortie et représente donc la durée pendant laquelle le sujet est susceptible d'être enregistré comme un nouveau cas.

Dans les essais randomisés, pour lesquels le modèle de Cox a été développé initialement, et qui étudient la survie de patients après le diagnostic d'une pathologie donnée, l'entrée (la randomisation) correspond généralement à l'origine (le diagnostic ici). Dans ce cas, la variable de temps prise en compte dans le modèle est la durée de suivi avec un ajustement sur l'âge. En revanche, dans les études de cohorte, l'événement d'intérêt correspond plus souvent à l'occurrence d'une maladie, qui est très souvent fortement déterminée par l'âge. De plus, l'entrée et l'origine sont alors rarement superposables car pour un grand nombre de maladies, les sujets sont à risque de développer la maladie étudiée dès leur naissance, mais ne sont observés qu'à partir du moment où ils remplissent le questionnaire qui marque le début de l'étude. Dans ce cas précis, plusieurs auteurs ont recommandé d'utiliser l'âge comme échelle de temps, c'est-à-dire de fixer l'origine à la date de naissance de l'individu (256). C'est ce choix que nous avons fait pour nos analyses.

Cependant choisir l'âge comme échelle de temps implique de considérer, d'une part, que les sujets ne sont pas suivis depuis l'origine (on parle d'entrée retardée dans la cohorte) et, d'autre part, que les sujets qui ont déjà rencontré l'événement (cas « prévalents » à l'inclusion) ne sont pas considérés dans la population d'analyse. Dans les modèles avec l'âge comme échelle de temps, l'incidence instantanée s'interprète comme l'incidence âge-dépendante de la maladie étudiée (257). Enfin, lorsque l'âge est choisi comme échelle de temps, aucune hypothèse paramétrique n'est réalisée sur l'effet de l'âge puisque celui-ci est pris en compte dans la partie non-paramétrique du risque instantané, c'est-à-dire dans  $h_0(t)$ . En particulier, on ne suppose pas que l'âge à l'inclusion vérifie l'hypothèse des risques proportionnels et que sa relation avec le taux instantané est de type log-linéaire. En s'affranchissant de ces hypothèses, on évite d'aboutir à des estimations erronées qui pourraient résulter de leur non-validité (258).

### c. Variables dépendantes du temps

Une variable est dite dépendante du temps si elle peut changer de valeur au cours de la période d'observation dans l'étude. Il peut s'agir de données qui varient naturellement au cours du temps (comme le poids) ou de variables cumulées d'exposition qui, par construction, croissent avec la durée de suivi (par exemple l'utilisation des THM codée en déjà vs. jamais utilisé). Dans nos modèles sur l'anthropométrie, nous avons pris en compte les évolutions de

la corpulence au cours du suivi quand nous disposons d'une information actualisée, c'est-à-dire pour le poids et toutes les variables construites à partir du poids (IMC et prises et fluctuations de poids). Les autres expositions principales ont également été traitées en dépendant du temps. Pour l'utilisation de THM, nous avons utilisé une variable cumulative : une femme peut être non utilisatrice en début de suivi, puis commencer un traitement. Dans ce cas, elle contribuera comme utilisatrice à partir du moment où elle a déclaré prendre un traitement jusqu'à la fin de son suivi. Le principe était le même pour les antécédents de coloscopie.

Les modèles utilisés se présentent finalement sous cette forme :

$$h(t, Z) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_1 + \dots + \beta_i Z_i + \beta_{i+1} Z_{i+1}(t) + \dots + \beta_p Z_p(t)),$$

avec  $i$  variables constantes et  $p-1$  variables dépendantes du temps.

Dans nos analyses, l'information déclarée à un questionnaire a été utilisée pour catégoriser, de façon prospective, les participantes jusqu'à la réponse au questionnaire suivant (cette réponse pouvant intervenir à un questionnaire postérieur au questionnaire  $n+1$ ).

#### d. Modèles à risques compétitifs

Nous avons estimé les associations selon les caractéristiques des tumeurs (adénomes avancés ou non avancés) et selon leur localisation sur le cadre colorectal (côlon droit, côlon gauche ou rectum). Afin de tester les différences d'associations obtenues entre les groupes, nous avons utilisé les modèles à risque compétitifs (259). Ces modèles permettent d'estimer les associations dans le cas d'événements multiples, non indépendants entre eux (la survenue d'un événement empêche la survenue d'un autre événement ou en modifie sa probabilité de survenue). Ce type d'approche permet donc de comparer, au sein d'une même population, l'estimation de l'effet d'une même covariable pour différents événements concurrents. Afin de pouvoir rentrer dans le cadre de ces modèles, nous avons considéré les cas survenus dans des localisations exclusives (par exemple diagnostic d'un adénome dans le côlon droit à l'exclusion de ceux du côlon gauche et du rectum), ou le fait d'être diagnostiqué d'au moins un adénome avancé par rapport au fait d'être diagnostiqué exclusivement d'un ou plusieurs adénomes non avancés.

Dans les analyses par sous groupes, les cas avec un adénome (ou cancer) autre que celui considéré ont été censurés à la date du diagnostic (260) (par exemple pour étudier les

associations sur le côlon droit, les cas ayant au moins un adénome dans le côlon gauche ou le rectum ont été censurés).

Les comparaisons des associations selon les groupes ont été effectuées avec un test de Wald (261).

e. Données manquantes

Lorsque moins de 5 % des valeurs d'une covariable considérée étaient manquantes, nous avons imputé par la valeur modale (pour les variables qualitatives) ou la médiane (pour les variables quantitatives) du reste de la population, puisque le biais est faible dans ce cas (262). Au-delà de 5% de données manquantes, nous avons créé une classe spécifique correspondant aux valeurs manquantes et l'avons introduite dans les modèles. Les sujets ayant une valeur manquante pour une variable d'intérêt principal ont été exclus des analyses sur cette variable. Pour les variables collectées prospectivement (poids et tabagisme notamment), lorsque les données étaient manquantes, nous leur avons imputé la valeur du questionnaire précédent.

## **PARTIE III. ANTHROPOMETRIE ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES**

---

### **1. Introduction**

Comme discuté précédemment (Partie I : 1.2.), le cancer colorectal est un cancer fréquent des pays développés, y compris en France (21), et sa survie à 5 ans reste modérée (25). De ce fait, il est encore aujourd'hui un enjeu de santé publique important. Ce cancer est le plus souvent issu de lésions précancéreuses, les adénomes, qui peuvent avoir des facteurs de risques partiellement différents de ceux des cancers. Or les études sur les cancers sont beaucoup plus abondantes que sur les adénomes, et celles prenant en compte le stade des adénomes sont encore moins nombreuses. Enfin, il apparaît de plus en plus clairement qu'il n'existe pas un, mais plusieurs cancers colorectaux, se développant à partir de lésions de caractéristiques histologiques différentes, dans des localisations différentes (18).

La proportion de la population en surpoids ou obèse a beaucoup augmenté durant les 50 dernières années, chez les adultes comme chez les enfants (Partie I : 3.1.). La corpulence, et notamment l'obésité abdominale, ont été associées à une augmentation de risque de tumeurs colorectales. En effet, la majorité des études sur adénomes et cancer (Partie I : 3.2.) ont mis en évidence une association positive entre un surpoids ou une obésité et le risque de cancer ou d'adénome (39). Cependant, si une grande partie de ces études a montré une association plus forte sur le côlon que sur le rectum (39;42;114;121;124;130), très peu ont étudié séparément le côlon droit et le côlon gauche (42;109;111;115;125;130), ce qui ne permet pas de conclure quant à un effet similaire sur le côlon droit et le côlon gauche ou limité à l'un des deux sites. D'autre part, concernant les adénomes, les résultats selon le stade des tumeurs est assez incohérent entre les premières études prenant uniquement en compte la taille des lésions (114-116;121;124), et les études plus récentes se basant sur une définition plus large des adénomes avancés, incluant non seulement la taille mais aussi le caractère villositaire et la dysplasie (117;118;130;131).

La distribution de la prévalence des cancers colorectaux selon leur localisation est différente pour les hommes et les femmes (34-36), et les hormones sexuelles féminines pourraient jouer un rôle dans l'étiologie des tumeurs colorectales (Partie I : 3.). Or, l'anthropométrie est également influencée par les hormones sexuelles, puisqu'on observe un passage d'une obésité généralement gynoïde chez les femmes pré-ménopausées à une obésité plus souvent androïde

en post-ménopause (263). Dans des études antérieures, les associations entre anthropométrie et tumeurs colorectales étaient souvent plus fortes chez les hommes que chez les femmes (42;109;119;126;131) bien que des études sur adénomes ne soient en faveur d'une association plus marquée chez les femmes ou similaire à celle observée chez les hommes. Il semble donc nécessaire de compléter les informations disponibles sur les relations entre anthropométrie et risque de tumeurs colorectales chez les femmes.

La quasi-totalité des études ayant analysé le lien entre anthropométrie et le risque de tumeurs colorectales n'ont pris en compte que des variables mesurées à l'âge adulte. Or, plusieurs éléments laissent penser que l'anthropométrie dès le plus jeune âge pourrait être liée au risque de développer une tumeur colorectale à l'âge adulte. Tout d'abord, l'anthropométrie dans l'enfance est associée à l'anthropométrie à l'âge adulte (264). D'autre part, le poids de naissance a été associé au risque de diabète de type de II (136;137), qui est lui-même associé au risque de cancer ou d'adénome colorectal (138;139). La corpulence dans l'enfance ou à la naissance a été également associée à d'autres cancers fréquents tels que ceux du sein en pré-ménopause (39;134) ou de la prostate (135). Or, seules trois études sur le cancer colorectal (140-142), mais aucune sur les adénomes, ont analysé les associations avec l'anthropométrie à la naissance, et les résultats obtenus étaient divergents. De même, seules une dizaine d'études ont porté sur l'estimation des associations entre corpulence au cours de la vie et risque de cancer colorectal (Partie I : 3.4.). Mais ces études étaient différentes par leurs populations et par le mode de recueil de leurs données (rétrospectif au moment de l'étude ou au cours de la vie), ce qui rend la comparaison des résultats difficiles. D'autres études, notamment sur les adénomes, sont donc indispensables pour une meilleure compréhension des mécanismes.

Il nous paraissait donc intéressant d'évaluer, au sein d'une même population, l'effet de l'anthropométrie à différents âge de la vie sur le risque de développer une tumeur colorectale. De plus, la majorité des études ont été menées sur des populations américaines ou asiatiques, dont les caractéristiques anthropométriques sont assez différentes de celles de la France. Nous avons donc cherché à explorer sur les données de la cohorte E3N, les associations entre risque de tumeurs colorectales et anthropométrie à la naissance, dans l'enfance, chez le jeune adulte ou à l'âge adulte jusqu'à 50 à 60 ans, permettant ainsi de couvrir une très large partie de la vie. De plus, le nombre important de cas d'adénomes nous a permis d'estimer les associations selon le stade ou la localisation des tumeurs.

## **2. Méthodes**

### **2.1. Populations d'analyse**

#### **a. Adénomes**

Pour cette étude, la date de début de suivi dépendait de la variable considérée. Il s'agissait du 3<sup>ème</sup> questionnaire pour les variables de taille, poids, dérivées du poids (IMC et prise de poids et fluctuations de poids), les variables de naissance et les silhouettes. En revanche, pour les variables de tour de taille, tour de hanche et donc ratio tour de taille / tour de hanches (RTH), ainsi que pour les composantes de la taille, le suivi a débuté au 4<sup>ème</sup> questionnaire, au moment du recueil de ces variables. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'au premier événement parmi : la date de diagnostic d'adénome, la date de dernière réponse à un questionnaire avec déclaration de coloscopie normale, ou juillet 2002 (la date de point qui correspond à l'envoi du 7<sup>ème</sup> questionnaire)

Le schéma des exclusions a été détaillé dans la Partie II (4.1). A partir des 74531 femmes ayant des données alimentaires, les premières exclusions détaillées dans la Partie II ont réduit la population à 17401 femmes.

De plus, comme nous avons testé une interaction potentielle avec la ménopause, nous avons exclu 6 femmes qui n'ont jamais été réglées et qui de ce fait ont un âge de ménopause indéterminé. Finalement, les analyses sur le poids, la taille, l'IMC et les silhouettes ont été menées sur une population de 1408 cas et 15983 non-cas.

Nous avons créé plusieurs populations d'étude en fonction des variables considérées. Les paragraphes suivants précisent les exclusions et tailles des populations considérées pour chaque analyse. Ces informations sont résumées dans la Figure 16.

Pour les analyses sur le tour de taille, le tour de hanche et le RTH, nous avons de plus exclu les 2834 femmes n'ayant pas répondu soit au questionnaire considéré, soit aux questions concernant ces variables, aboutissant à 1025 cas et 13532 non-cas pour les analyses. De même pour les composantes de la taille, nous avons exclu 5111 femmes sans données, permettant d'analyser 871 cas et 11409 non-cas.

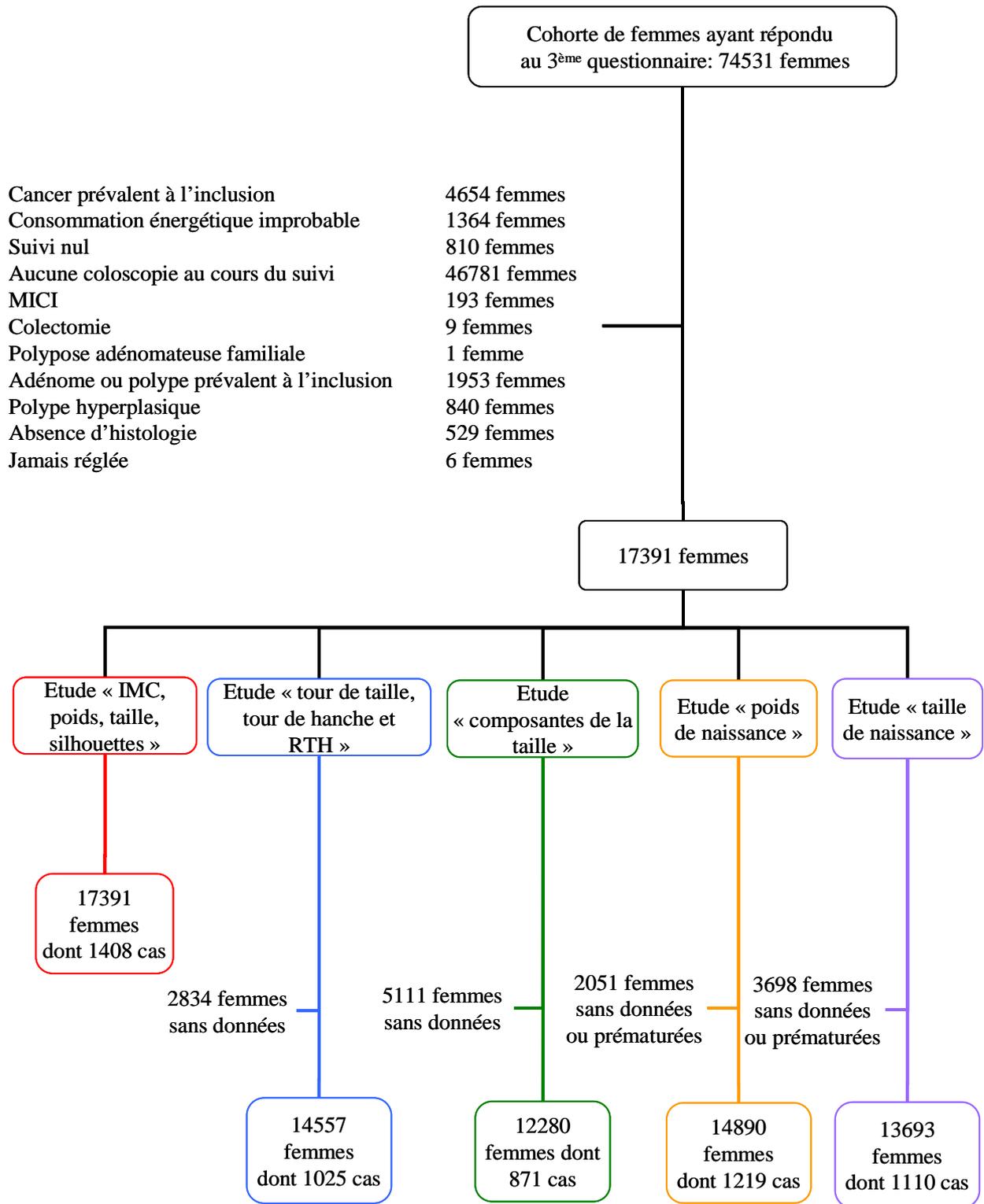


Figure 16 : Diagramme des exclusions des populations d'analyse sur l'anthropométrie et le risque d'adénome

Pour les variables de naissance, nous avons effectué une analyse séparée sur le risque d'adénomes lié à la prématurité. Nous avons ensuite testé l'effet des variables anthropométriques à la naissance en supprimant les femmes s'étant déclarées nées

prématurées (n = 563), ainsi que les femmes n'ayant pas donné de renseignement sur leurs mensurations à la naissance (n = 1938 pour le poids et n = 3135 pour la taille). Nous disposons ainsi de 1219 cas pour 13671 non-cas pour les analyses sur le poids de naissance et 1110 cas pour 12583 non-cas pour les analyses sur la taille de naissance.

b. Cancers

Pour les cancers, afin d'optimiser la puissance de l'étude, les analyses ont inclus tous les cas à partir du premier questionnaire, incluant donc également les cas pour lesquels nous ne disposons pas de données alimentaires, qui n'ont donc pas été prise en compte dans les modèles. Nous avons cependant vérifié dans une analyse de sensibilité que l'ajustement sur les variables alimentaires ne modifiait pas les résultats obtenus.

Ainsi, pour ces analyses, la date de début de suivi est celle de réponse au premier questionnaire pour les variables de taille, poids, dérivées du poids (IMC, prise de poids et fluctuations de poids), les variables de naissance et les silhouettes. En revanche, comme pour les adénomes, pour les variables de tour de taille, tour de hanche et donc RTH, ainsi que pour les composantes de la taille, le suivi a débuté au 4<sup>ème</sup> questionnaire, au moment du recueil de ces variables. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'à la date de diagnostic de tout type de cancer (sauf les cancers colorectaux in situ et les carcinomes baso-cellulaires) ou au premier événement parmi : la date de dernière réponse à un questionnaire, ou juin 2008 (la date de point qui correspond à l'envoi du 9<sup>ème</sup> questionnaire).

Pour les analyses sur les cancers colorectaux, les seules exclusions concernaient les femmes sans suivi (n = 2085), et celles ayant été diagnostiquées d'un cancer avant leur inclusion dans l'étude (n = 4832). Nous avons également supprimé 29 femmes qui n'ont jamais été réglées, pour la même raison que pour les adénomes. Finalement, les analyses sur le poids, la taille, l'IMC et les silhouettes ont été menées sur une population de 691 cas et 91358 non-cas.

Concernant les analyses sur les variables de prise et fluctuations de poids, nous avons commencé le suivi au deuxième questionnaire afin de pouvoir disposer d'une valeur initiale calculée entre Q1 et Q2. Nous avons donc exclu 12293 femmes, et donc analysé 576 cas et 79180 non-cas.

Pour les analyses sur le tour de taille, le tour de hanche et le RTH, nous avons exclu les 30746 femmes n'ayant pas de données pour ces variables, ou n'ayant pas de suivi après le 4<sup>ème</sup> questionnaire, pour une analyse de 422 cas et 61303 non-cas. De même pour les composantes

de la taille, nous avons exclu 40782 femmes sans données, soit une analyse de 357 cas et 50910 non-cas.

Pour les variables de naissance, nous avons effectué une analyse séparée sur le risque de cancer lié à la prématurité. Nous avons ensuite testé l'effet des variables anthropométriques à la naissance en supprimant les femmes s'étant déclarées nées prématurées (n = 2691), ainsi que les femmes n'ayant pas fourni de renseignement sur leur mensurations à la naissance (n = 19199 pour le poids et n = 24793 pour la taille). Nous disposons ainsi de 492 cas pour 69667 non-cas pour les analyses sur le poids de naissance et 452 cas et 64565 non-cas pour les analyses sur la taille de naissance.

La Figure 17 présente le diagramme d'exclusions pour les différentes populations d'analyse sur les données anthropométriques en lien avec le risque de cancer.

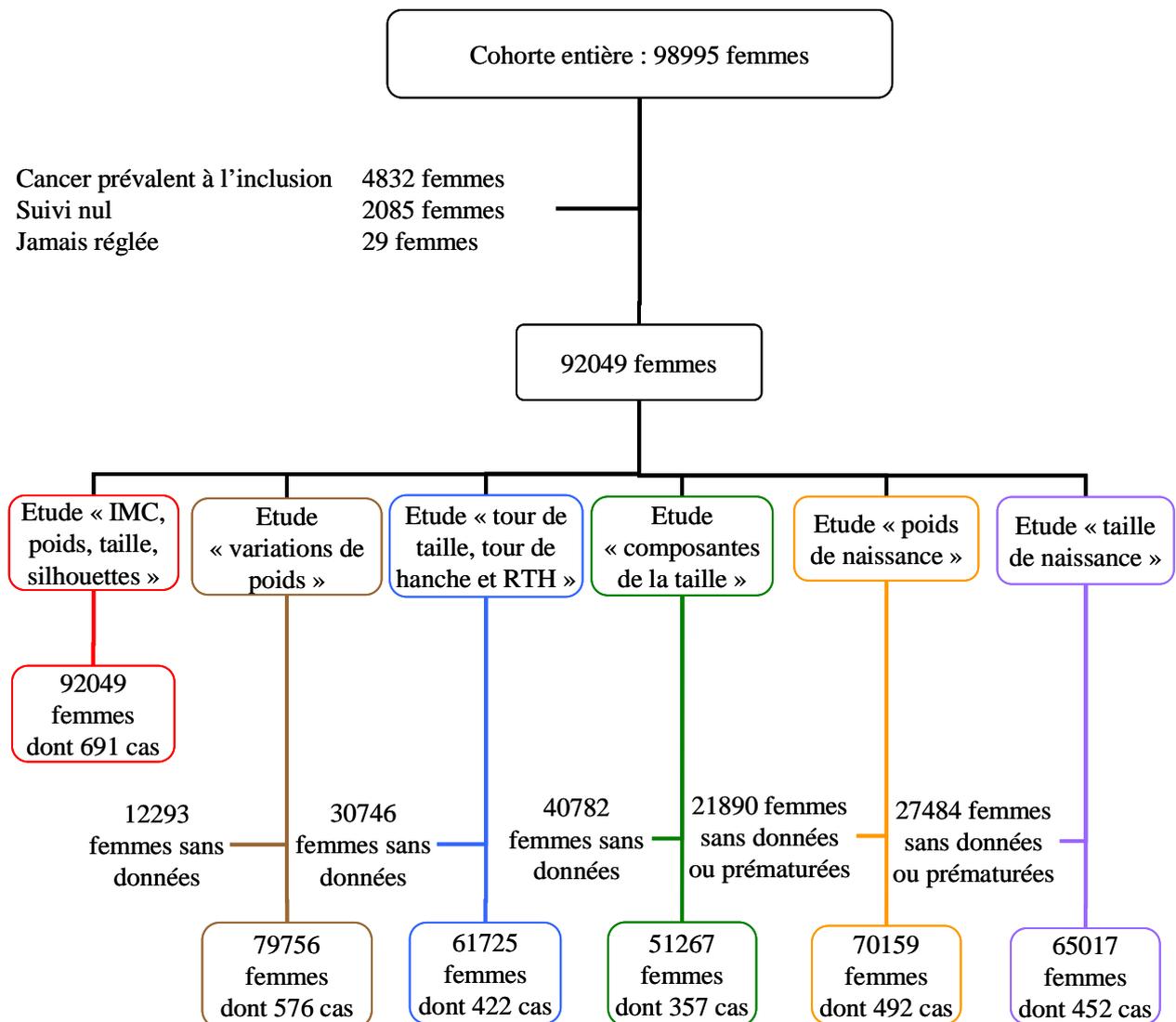


Figure 17 : Diagramme des exclusions des populations d'analyse sur l'anthropométrie et le risque de cancer

## **2.2. Analyses statistiques**

Nous avons estimé les associations (RR et leur intervalle de confiance à 95%) entre l'anthropométrie à différents âges de la vie et le risque de tumeurs colorectales à l'aide d'un modèle de Cox, avec l'âge en échelle de temps (Partie II : 5.2.). Le poids et les autres variables construites à partir du poids ont été pris en compte en dépendant du temps. Pour celles-ci, en cas de valeur manquante, nous avons utilisé la dernière valeur renseignée. Les modèles ont été ajustés sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool (pour les adénomes uniquement), l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM. Parmi ces variables d'ajustement, toutes ont été incluses en dépendant du temps, sauf les variables alimentaires et le niveau d'études (et également l'activité physique pour les cancers, que nous avons prise en Q1 et ne pouvions alors pas utiliser en dépendant du temps, les variables sur l'activité physique aux autres questionnaires étant construites différemment (Partie II : 2.4.c.)).

Nous avons testé les tendances linéaires selon les catégories des différentes variables en utilisant une variable ordinale ordonnée selon les catégories. Nous avons également testé l'hétérogénéité des associations obtenues entre adénomes avancés et non avancés et selon la localisation des tumeurs (Partie II : 5.2.). D'autre part, pour les variables de naissance et les silhouettes dans l'enfance, nous avons testé l'effet de variables d'ajustement additionnelles : le fait d'être diabétique ou non, l'âge à la puberté, le fait d'avoir été allaitée ou non, et les privations pendant la seconde guerre mondiale. Nous avons enfin testé les interactions potentielles entre l'IMC et les antécédents familiaux de cancer colorectal, le statut ménopausique, l'utilisation de THM, l'activité physique et le statut tabagique, ainsi qu'entre les différentes variables anthropométriques au cours de la vie.

## **3. Résultats**

### **3.1. Caractéristiques des tumeurs**

#### **a. Adénomes**

Le détail des caractéristiques des tumeurs des 1408 femmes diagnostiquées d'un premier adénome colorectal sur le suivi est présenté dans le Tableau 3.

La localisation n'a pas pu être obtenue pour 52 adénomes, qui n'ont donc pas été pris en compte dans les analyses par localisation. D'autre part 64 cas ont été diagnostiqués à la fois d'un adénome dans le côlon et dans le rectum, et 49 cas dans le côlon droit et dans le côlon gauche. Ces cas n'ont donc pas été pris en compte dans certaines analyses par localisation. Ainsi, 1035 femmes n'ont été diagnostiquées d'adénome(s) que dans le côlon, parmi lesquelles 344 n'avait d'adénome(s) que dans le côlon droit et 642 que dans le côlon gauche, et 257 n'ont été diagnostiquées que d'adénome(s) du rectum. La localisation la plus fréquente est donc le côlon gauche, suivie du côlon droit, et la moins fréquente est le rectum. Les femmes ayant développé un adénome étaient en moyenne un peu plus âgées en début de suivi (54,3 ans) que les non-cas (53,1 ans). L'âge au diagnostic moyen était de 58,7 ans. Les femmes avec un ou des adénomes dans le côlon droit étaient les plus âgées en début de suivi et au moment du diagnostic.

**Tableau 3 : Caractéristiques des cas d'adénomes inclus dans les analyses**

	Non-cas	Cas	Cas du côlon uniquement	Cas du côlon droit uniquement	Cas du côlon gauche uniquement	Cas du rectum uniquement
Nombre	15983	1408	1035	344	642	257
Age en début de suivi (années), moy (ET)	53,1 (6,5)	54,3 (6,6)	54,2 (6,6)	54,9 (6,8)	53,9 (6,4)	54,2 (6,7)
Age au diagnostic (années), moy (ET)	-	58,7 (6,9)	58,7 (6,9)	59,3 (7,2)	58,3 (6,8)	58,7 (6,8)
Adénomes avancés, n (%)	-	599 (42,5)	422 (40,8)	103 (29,9)	291 (45,3)	131 (51,0)
au moins de composante villose, n (%)	-	482 (80,5)	331 (78,4)	85 (82,5)	223 (76,6)	112 (85,5)
au moins de taille $\geq$ 1 cm, n (%)	-	341 (56,9)	239 (56,6)	46 (44,7)	173 (59,5)	75 (57,3)
au moins de dysplasie sévère, n (%)	-	148 (24,7)	100 (23,7)	17 (16,5)	74 (25,4)	33 (25,2)

ET : écart-type ; moy : moyenne.

Concernant le stade des adénomes, 599 femmes, soit 42,5% avaient au moins un adénome avancé à la date de diagnostic. La proportion de femmes avec un adénome avancé du rectum (51%) était la plus élevée, alors que les adénomes diagnostiqués dans le côlon droit étaient majoritairement non avancés (29,9% d'adénomes avancés). Les adénomes avancés présentaient une composante villose en morphologie dans la majorité des cas (80,5%), une taille supérieure à 1 cm pour la moitié d'entre eux (56,9%) et seuls 25% environ présentaient une dysplasie de haut grade. Dans le côlon droit, la composante villose était encore plus fréquente alors que les gros adénomes ou de dysplasie de haut grade étaient moins courants. C'est dans le côlon gauche que la composante villose était la moins souvent présente (76,6%), mais aussi que les gros adénomes étaient trouvés le plus fréquemment (59,5%).

b. Cancers

La répartition des cancers le long du cadre colique était plus homogène que pour les adénomes comme le montre le Tableau 4. Cependant, les cancers du rectum (n = 241) étaient un peu plus fréquents, suivis par ceux du côlon gauche (n = 234) puis du côlon droit (n = 189). Nous n'avons pas obtenu la localisation des tumeurs dans 27 cas, qui n'ont donc pas été inclus dans les analyses par localisation. Les femmes ayant développé un cancer colorectal étaient en moyenne plus âgées en début de suivi (52,7 ans) que les non-cas (49,2 ans). L'âge au diagnostic moyen était de 63,1 ans. Comme pour les adénomes, le diagnostic de cancer du côlon droit a été posés chez des femmes en moyenne plus âgées, tandis qu'elles étaient en moyenne plus jeunes en ce qui concerne les cancers du rectum.

**Tableau 4 : Caractéristiques des cas de cancers inclus dans les analyses**

	Non-cas	Cas	Cas du côlon uniquement	Cas du côlon droit uniquement	Cas du côlon gauche uniquement	Cas du rectum uniquement
Nombre	91358	691	423	189	234	241
Age en début de suivi (années), moy (ET)	49,2 (6,6)	52,7 (6,7)	53,3 (6,7)	54,2 (6,6)	52,6 (6,8)	51,6 (6,4)
Age au diagnostic (années), moy (ET)	-	63,1 (7,7)	63,9 (7,4)	64,9 (7,7)	63,0 (7,0)	61,6 (8,0)
Cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4, n (%) <sup>a</sup>	-	321 (49,3)	215 (51,6)	96 (51,9)	119 (51,2)	106 (45,7)

<sup>a</sup> Le stade n'a pu être déterminé pour 40 cas.  
ET : écart-type ; moy : moyenne.

Un peu moins de la moitié des cas de cancers inclus dans les analyses ont été diagnostiqués à un stade avancé, correspondant à un stade 3 ou 4, avec au moins un envahissement des ganglions (n = 321, pour 49,3% des cas dont nous avons obtenu le compte rendu histologique). Cependant, dans le côlon, ce taux est plus élevé : 51,9% et 51,2% pour le côlon droit et le côlon gauche respectivement.

**3.2. Caractéristiques anthropométriques de la population**

Le Tableau 5 présente les caractéristiques anthropométriques à l'inclusion des populations d'étude sur les cancers et adénomes. Il n'y avait pas de différence notable entre les populations pour analyses sur les cancers et sur les adénomes (restriction aux femmes ayant passé une coloscopie).

Tableau 5 : Caractéristiques anthropométriques des populations d'étude de cancers et adénomes

	Adénomes <sup>a</sup>	Cancers <sup>b</sup>
Nombre	17391	92049
Age à l'inclusion (années), moy (ET)	53,2 (6,6)	49,3 (6,6)
<b>Facteurs anthropométriques à l'inclusion</b>		
Taille (cm), moy (ET)	161,7 (5,7)	161,7 (5,7)
Poids (kg), moy (ET)	59,7 (9,1)	59,1 (9,1)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), moy (ET)	22,8 (3,2)	22,6 (3,2)
Tour de taille (cm), moy (ET)	75,9 (8,8)	76,2 (9,1)
Tour de hanches (cm), moy (ET)	96,7 (8,3)	97,0 (8,5)
Ratio tour de taille/hanches, moy (ET)	0,78 (0,06)	0,79 (0,06)
Taille assise (cm), moy (ET)	84,8 (4,0)	84,8 (4,1)
Longueur des jambes (cm), moy (ET)	76,7 (4,8)	76,9 (4,9)
Ratio taille assise/taille (cm), moy (ET)	0,52 (0,02)	0,52 (0,02)
Prématurité, n (%)	563 (3,2)	2691 (2,9)
Poids de naissance chez les non prématurées (g), n (%)		
	<3000 2020 (13,6)	9656 (13,8)
	3000-3499 9300 (62,4)	44008 (62,7)
	≥3500 3570 (24,0)	16495 (23,5)
Taille de naissance chez les non prématurées (cm), n(%)		
	<48 1317 (9,6)	6084 (9,4)
	48-51 11067 (80,8)	52459 (81,2)
	>51 1309 (9,6)	6022 (9,3)
Silhouette à 8 ans, n(%)		
	1 8947 (54,2)	47069 (54,4)
	2 3566 (21,6)	18106 (20,9)
	≥3 4009 (24,3)	21281 (24,6)
Silhouette à la puberté, n(%)		
	1 3772 (22,5)	19509 (22,2)
	2 5410 (32,3)	28405 (32,3)
	≥3 7573 (45,2)	39946 (45,5)
Silhouette à 20-25 ans, n(%)		
	≤2 8975 (53,1)	46250 (52,0)
	3 5624 (33,3)	29992 (33,7)
	≥4 2300 (13,6)	12662 (14,2)
Silhouette à 35-40 ans, n(%)		
	≤2 5734 (34,0)	28289 (31,9)
	3 7117 (42,2)	37507 (42,3)
	≥4 4024 (23,9)	22975 (25,9)
Silhouette à Q1 (pré-/post-ménopause), n(%)		
	≤2/≤3 6257 (37,2)	29997 (34,0)
	3/4 6178 (36,8)	32621 (36,9)
	≥4/≥5 4377 (26,0)	25693 (29,1)

<sup>a</sup> Valeurs manquantes (n) : taille : 0 ; poids : 5 ; IMC : 5 ; tour de taille : 1993 ; tour de hanches : 2006 ; RTH : 2047 ; taille assise : 3180 ; longueur des jambes : 3180 ; ratio taille assise / taille : 3180 ; prématurité : 1417 ; poids de naissance : 1938 ; taille de naissance : 3135 ; silhouette à 8 ans : 869 ; silhouette à la puberté : 636 ; silhouette à 20-25 ans : 492 ; silhouette à 35-40 ans : 516 et silhouette à Q1 : 579.

<sup>b</sup> Valeurs manquantes (n) : taille : 64 ; poids : 2064 ; IMC : 2080 ; tour de taille : 28460 ; tour de hanches : 28529 ; RTH : 28670 ; taille assise : 33616 ; longueur des jambes : 33616 ; ratio taille assise / taille : 33616 ; prématurité : 16906 ; poids de naissance : 19199 ; taille de naissance : 24793 ; silhouette à 8 ans : 5593 ; silhouette la puberté : 4189 ; silhouette à 20-25 ans : 3145 ; silhouette à 35-40 ans : 3278 et silhouette à Q1 : 3738.

Les femmes de notre étude mesuraient en moyenne 1,62 m pour 59 kg, avec un IMC moyen de 22,6 kg/m<sup>2</sup>, des tours de taille et de hanches moyens de 76 cm et 97 cm respectivement ; 2,9% d'entre elles étaient nées prématurées et parmi les autres femmes, seule 14% avaient un petit poids de naissance et une petite taille à la naissance. On peut d'autre part remarquer une augmentation de la corpulence au cours de la vie, puisqu'à 8 ans, la silhouette la plus mince est largement majoritaire, alors, qu'à l'inclusion, plus de 50% des femmes se situent à une silhouette supérieure ou égale à 3.

### 3.3. Description des populations d'étude selon les classes d'IMC à l'inclusion

Les caractéristiques des populations selon les classes d'IMC à l'inclusion définies par l'OMS, avec un seuil complémentaire à 22 kg/m<sup>2</sup> sont présentées dans le Tableau 6 pour les adénomes et dans le Tableau 7 pour les cancers, pour les femmes ayant une valeur d'IMC disponible à l'inclusion.

**Tableau 6 : Caractéristiques de la population d'adénomes selon les classes d'IMC à l'inclusion (1993 – 2002, n = 17386).**

	Indice de masse corporelle					
	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	18,5 - 21,9 kg/m <sup>2</sup>	22,0 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>	25,0 - 29,9 kg/m <sup>2</sup>	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	
Nombre	635	7402	5912	2856	581	
Nombre de cas	44	550	499	247	67	
Age en début de suivi (années), moy (ET)	52,4 (6,6)	52,2 (6,4)	53,7 (6,7)	54,8 (6,7)	54,3 (6,4)	
<b>Variables d'ajustement à l'inclusion (Q3)</b>						
Consommation énergétique totale hors alcool (kcal/j), moy (ET)	2006,26 (554,61)	2092,9 (544,6)	2097,1 (548,6)	2120,5 (584,6)	2234,7 (705,8)	
Consommation d'alcool (g/j), moy (ET)	7,9 (11,3)	10,3 (12,8)	11,5 (14,1)	11,9 (15,9)	10,8 (16,4)	
Activité physique totale (METs/sem), n (%)						
	<32,25	163 (25,7)	1798 (24,3)	1436 (24,3)	741 (26,0)	187 (32,2)
	[32,25 - 48,85[	149 (23,5)	1930 (26,1)	1506 (25,5)	674 (23,6)	128 (22,0)
	[48,85 - 71,00]	184 (29,0)	1874 (25,3)	1460 (24,7)	692 (24,2)	134 (23,1)
	≥71,00	139 (21,9)	1800 (24,3)	1510 (25,5)	749 (26,2)	132 (22,7)
Statut tabagique, n (%)						
	non fumeuse	357 (56,2)	4118 (55,6)	3392 (57,4)	1671 (58,5)	307 (52,8)
	ex fumeuse	184 (29,0)	2282 (30,8)	1813 (30,7)	883 (30,9)	209 (36,0)
	fumeuse actuelle	94 (14,8)	1002 (13,5)	707 (12,0)	302 (10,6)	65 (11,2)
Niveau d'éducation, n (%)						
	<Bac	50 (7,9)	663 (9,0)	671 (11,4)	474 (16,6)	110 (18,9)
	Bac - Bac+2	324 (51,0)	3823 (51,7)	3297 (55,8)	1543 (54,0)	335 (57,7)
	>Bac+2	261 (41,1)	2916 (39,4)	1944 (32,9)	839 (29,4)	136 (23,4)
Antécédents familiaux de cancer colorectal, n (%)						
		84 (13,2)	1084 (14,6)	832 (14,1)	443 (15,5)	75 (12,9)
Age à la ménopause (années), moy (ET) <sup>a</sup>		50,0 (4,0)	50,5 (3,7)	50,5 (3,8)	50,2 (4,1)	50,2 (4,4)
Utilisation de THM, n (%) <sup>b</sup>		407 (64,1)	5087 (68,7)	4096 (69,3)	1793 (62,8)	289 (49,7)

<sup>a</sup> 247 femmes étaient encore pré-ménopausées au questionnaire Q7

<sup>b</sup> à la fin du suivi

**Tableau 7 : Caractéristiques de la population de cancers selon les classes d'IMC à l'inclusion (1990-2008, n = 89969).**

	Indice de masse corporelle				
	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	18,5 - 21,9 kg/m <sup>2</sup>	22,0 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>	25,0 - 29,9 kg/m <sup>2</sup>	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>
Nombre	3971	40927	29409	12919	2743
Nombre de cas	32	263	237	115	26
Age en début de suivi (années), moy (ET)	47,6 (6,4)	48,1 (6,2)	50,0 (6,7)	51,3 (6,9)	51,1 (6,8)
<b>Variables d'ajustement à l'inclusion (Q1)</b>					
Activité physique totale (METs/sem), n (%)					
<25,30	1016 (25,6)	9627 (23,5)	7051 (24,0)	3355 (26,0)	874 (31,9)
[25,30 - 35,25[	1037 (26,1)	10538 (25,8)	7410 (25,2)	3195 (24,7)	648 (23,6)
[35,25 - 51,75[	926 (23,3)	10471 (25,6)	7348 (25,0)	3127 (24,2)	586 (21,4)
≥51,75	992 (25,0)	10291 (25,1)	7600 (25,8)	3242 (25,1)	635 (23,2)
Statut tabagique, n (%) <sup>a</sup>					
non fumeuse	2150 (54,6)	22725 (56,1)	17285 (59,4)	7676 (60,1)	1580 (58,4)
ex fumeuse	1070 (27,2)	11790 (29,1)	8269 (28,4)	3707 (29,0)	812 (30,0)
fumeuse actuelle	717 (18,1)	6006 (14,8)	3570 (12,3)	1393 (10,9)	313 (11,6)
Niveau d'éducation, n (%)					
<Bac	361 (9,1)	4155 (10,2)	4153 (14,1)	2589 (20,0)	673 (24,5)
Bac - Bac+2	1927 (48,5)	20799 (50,8)	15658 (53,2)	6908 (53,5)	1426 (52,0)
>Bac+2	1683 (42,4)	15973 (39,0)	9598 (32,6)	3422 (26,5)	644 (23,5)
Antécédents familiaux de cancer colorectal, n (%)					
	258 (6,5)	3115 (7,6)	2345 (8,0)	1179 (9,1)	231 (8,4)
Age à la ménopause (années), moy (ET)	50,2 (3,8)	50,5 (3,6)	50,5 (3,8)	50,3 (4,2)	49,9 (4,6)
Utilisation de THM, n (%) <sup>b</sup>	2590 (65,2)	28510 (69,7)	19513 (66,4)	7201 (55,7)	1097 (40,0)

<sup>a</sup> valeurs manquantes : n = 906<sup>b</sup> à la fin du suivi

La majorité des femmes de notre étude sont situées dans la classe d'IMC « normal » selon la définition OMS. C'est pourquoi nous avons subdivisé cette classe en deux en ajoutant un seuil à 22 kg/m<sup>2</sup>, qui correspond à peu près à la médiane d'IMC dans la cohorte.

Par rapport aux femmes avec un IMC compris entre 18,5 et 22 kg/m<sup>2</sup>, les femmes avec un IMC élevé à l'inclusion étaient plus âgées, moins souvent fumeuses en cours, avaient un niveau d'éducation moins élevé. D'après le Tableau 6, sur les adénomes, les femmes avec un IMC élevé avaient aussi des consommations d'énergie hors alcool et des consommations d'alcool plus importantes que celles avec un IMC normal. En revanche, l'âge à la ménopause et les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré n'étaient pas différents selon les classes d'IMC. Enfin, la prise de THM et l'activité physique étaient assez homogènes selon les classes, sauf pour les femmes obèses, plus nombreuses dans la classe de plus faible activité physique et moins nombreuses à utiliser un THM.

### 3.4. Anthropométrie à l'âge adulte et risque de tumeurs colorectales

Pour les adénomes, les analyses ont porté sur 103 227 personnes-années (suivi moyen = 5,9 ans, écart-type = 2,4 ans). Pour les cancers, les analyses ont porté sur 1 421 651 personnes-années (suivi moyen = 15,4 ans, écart-type = 4,5 ans).

#### a. Poids, taille et IMC

Les associations entre poids, taille et IMC à l'âge adulte et risque de tumeurs colorectales selon le type de tumeurs (adénomes non avancés, adénomes avancés, ou cancer) sont présentées dans le Tableau 8. Le Tableau 9 présente les résultats selon la localisation des adénomes.

La taille n'était pas associée au risque de développer un adénome ou un cancer colorectal (Tableau 8). En revanche, un poids supérieur à 64,4 kg, par rapport à un poids inférieur à 54 kg, était associé à une augmentation significative du risque d'adénomes colorectaux (RR = 1,24 ; IC 95% = 1,06-1,44), qu'ils soient avancés ou non ( $P_{\text{tendance}} = 0,02$  pour les deux stades), mais pas du risque de cancers (RR = 1,10 ; IC 95% = 0,89-1,36). Enfin, un indice de masse corporelle croissant était aussi associé à une augmentation de risque d'adénomes avec une relation dose-effet significative ( $P_{\text{tendance}} < 0,01$ ). Aucune association significative n'a été mise en évidence pour les cancers avec le poids ou l'IMC (Tableau 8). D'autre part, nous n'avons pas observé de différences significatives d'associations entre adénomes avancés et non-avancés ( $P_{\text{homogénéité}} > 0,10$ ).

Concernant les analyses selon la localisation des adénomes (Tableau 9), les associations décrites ci-dessus avec le poids et l'IMC n'étaient observées qu'avec les adénomes du côlon, et notamment du côlon gauche ( $P_{\text{homogénéité}}$  pour l'IMC = 0,05 et 0,01 pour le côlon versus le rectum et le côlon droit versus le côlon gauche respectivement). D'autre part, pour les adénomes du côlon gauche, nous avons mis en évidence une relation dose-effet avec l'IMC, avec une association positive significative dès 22 kg/m<sup>2</sup>. Pour la taille, nous avons observé une association positive à la limite de la significativité statistique avec le risque d'adénomes du côlon droit ( $P_{\text{tendance}} = 0,07$ ).

Les analyses réalisées selon la localisation des cancers n'ont pas permis de mettre en évidence d'association significative (Annexe M).

**Tableau 8 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à la taille, au poids et à l'IMC (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92049 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers					
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%
<b>Taille (cm)</b>																		
<158	23220	312	1,00	référence	1,00	référence	174	1,00	référence	138	1,00	référence	324424	166	1,00	référence	1,00	référence
[158 - 162[	27516	386	1,08	0,93 - 1,25	1,07	0,92 - 1,24	217	1,07	0,88 - 1,31	169	1,07	0,85 - 1,34	378146	182	1,01	0,82 - 1,24	1,01	0,82 - 1,24
[162 - 165,5[	27454	370	1,06	0,92 - 1,24	1,07	0,92 - 1,24	219	1,12	0,92 - 1,37	151	0,99	0,79 - 1,25	376085	184	1,07	0,86 - 1,32	1,06	0,86 - 1,31
≥165,5	25030	340	1,12	0,96 - 1,31	1,12	0,96 - 1,31	199	1,15	0,94 - 1,41	141	1,08	0,85 - 1,37	342714	158	1,08	0,87 - 1,34	1,07	0,86 - 1,33
<i>P</i> de tendance linéaire			0,19		0,19				0,16		0,70				0,39		0,44	
<b>Poids (kg)</b>																		
<54,0	23604	285	1,00	référence	1,00	référence	161	1,00	référence	124	1,00	référence	314325	135	1,00	référence	1,00	référence
[54,0 - 58,1[	25329	302	0,98	0,83 - 1,15	0,96	0,82 - 1,13	177	1,00	0,81 - 1,24	125	0,91	0,71 - 1,17	331260	151	1,04	0,82 - 1,31	1,04	0,83 - 1,32
[58,1 - 64,4[	25529	356	1,12	0,95 - 1,30	1,09	0,93 - 1,27	215	1,18	0,96 - 1,44	141	0,98	0,77 - 1,25	336402	159	1,00	0,80 - 1,26	1,01	0,80 - 1,27
≥64,4	28753	464	1,26	1,08 - 1,46	1,24	1,06 - 1,44	255	1,22	1,00 - 1,49	209	1,25	1,00 - 1,57	432828	244	1,12	0,90 - 1,36	1,10	0,89 - 1,36
<i>P</i> de tendance linéaire			<0,01		<0,01				0,02		0,02				0,39		0,43	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>																		
<18,5	3705	44	0,97	0,72 - 1,33	1,02	0,75 - 1,39	23	0,91	0,60 - 1,40	21	1,18	0,75 - 1,85	50058	27	1,29	0,86 - 1,92	1,26	0,84 - 1,88
[18,5 - 22[	40350	481	1,00	référence	1,00	référence	281	1,00	référence	200	1,00	référence	524117	208	1,00	référence	1,00	référence
[22 - 25[	35711	499	1,08	0,95 - 1,22	1,07	0,94 - 1,21	296	1,11	0,94 - 1,30	203	1,02	0,83 - 1,24	482836	248	1,10	0,92 - 1,33	1,11	0,92 - 1,33
[25 - 30[	19350	300	1,16	1,00 - 1,34	1,15	0,99 - 1,33	159	1,08	0,88 - 1,31	141	1,25	1,00 - 1,55	284685	161	1,08	0,88 - 1,33	1,07	0,87 - 1,32
≥30	4098	83	1,53	1,21 - 1,94	1,56	1,23 - 1,97	49	1,61	1,18 - 2,18	34	1,49	1,03 - 2,16	72955	45	1,18	0,85 - 1,63	1,15	0,83 - 1,59
<i>P</i> de tendance linéaire			<0,01		<0,01				0,02		0,03				0,56		0,62	
IMC par augmentation de 1 kg/m <sup>2</sup>			1,03	1,01 - 1,04	1,03	1,01 - 1,04	1,03		1,01 - 1,05	1,03		1,01 - 1,05			1,01	0,99 - 1,03	1,01	0,99 - 1,03

IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que, pour les adénomes uniquement, sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,54 ; 0,86 et 0,88 pour la taille, le poids et l'IMC respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : taille : 0 ; poids : 5 ; IMC : 5 / cancers : taille : 64 ; poids : 2064 ; IMC : 2080.

**Tableau 9 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à la taille, au poids et à l'IMC, selon leur localisation (1993-2002, n = 17391).**

	PA	Tous adénomes					Adénomes du côlon seuls			Adénomes du rectum seuls			Adénomes du côlon droit seuls			Adénomes du côlon gauche seuls		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
<b>Taille (cm)</b>																		
<158	23220	312	1,00	référence	1,00	référence	236	1,00	référence	50	1,00	référence	72	1,00	référence	151	1,00	référence
[158 - 162[	27516	386	1,08	0,93 - 1,25	1,07	0,92 - 1,24	276	1,01	0,85 - 1,20	75	1,30	0,91 - 1,86	93	1,13	0,83 - 1,54	171	0,97	0,78 - 1,21
[162 - 165,5[	27454	370	1,06	0,92 - 1,24	1,07	0,92 - 1,24	263	1,00	0,84 - 1,19	69	1,23	0,85 - 1,78	85	1,08	0,79 - 1,48	167	0,98	0,78 - 1,22
≥165,5	25030	340	1,12	0,96 - 1,31	1,12	0,96 - 1,31	260	1,13	0,95 - 1,36	63	1,27	0,87 - 1,85	94	1,38	1,01 - 1,88	153	1,02	0,81 - 1,28
<i>P</i> de tendance linéaire				0,19		0,19			0,21			0,31			0,07			0,86
<b>Poids (kg)</b>																		
<54,0	23604	285	1,00	référence	1,00	référence	203	1,00	référence	58	1,00	référence	74	1,00	référence	117	1,00	référence
[54,0 - 58,1[	25329	302	0,98	0,83 - 1,15	0,96	0,82 - 1,13	213	0,95	0,79 - 1,15	68	1,05	0,74 - 1,49	73	0,90	0,65 - 1,25	127	0,98	0,76 - 1,26
[58,1 - 64,4[	25529	356	1,12	0,95 - 1,30	1,09	0,93 - 1,27	277	1,19	0,99 - 1,43	50	0,74	0,51 - 1,08	80	0,95	0,69 - 1,31	187	1,39	1,10 - 1,76
≥64,4	28753	464	1,26	1,08 - 1,46	1,24	1,06 - 1,44	341	1,29	1,08 - 1,54	81	1,02	0,72 - 1,44	117	1,23	0,92 - 1,65	210	1,38	1,10 - 1,74
<i>P</i> de tendance linéaire				<0,01		<0,01			<0,01			0,72			0,11			<0,01
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>																		
<18,5	3705	44	0,97	0,72 - 1,33	1,02	0,75 - 1,39	36	1,22	0,86 - 1,72	4	0,41	0,15 - 1,12	14	1,24	0,71 - 2,16	18	1,07	0,66 - 1,74
[18,5 - 22[	40350	481	1,00	référence	1,00	référence	336	1,00	référence	106	1,00	référence	123	1,00	référence	195	1,00	référence
[22 - 25[	35711	499	1,08	0,95 - 1,22	1,07	0,94 - 1,21	376	1,16	1,00 - 1,34	85	0,82	0,62 - 1,09	120	1,00	0,78 - 1,29	245	1,31	1,08 - 1,58
[25 - 30[	19350	300	1,16	1,00 - 1,34	1,15	0,99 - 1,33	223	1,24	1,05 - 1,47	53	0,89	0,64 - 1,25	75	1,13	0,84 - 1,51	137	1,34	1,07 - 1,67
≥30	4098	83	1,53	1,21 - 1,94	1,56	1,23 - 1,97	63	1,75	1,33 - 2,29	9	0,71	0,36 - 1,41	12	0,90	0,50 - 1,64	46	2,25	1,63 - 3,12
<i>P</i> de tendance linéaire				<0,01		<0,01			<0,01			0,65			0,92			<0,01
<b>IMC par augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup></b>																		
			1,03	1,01 - 1,04	1,03	1,01 - 1,04		1,04	1,02 - 1,05		0,98	0,95 - 1,02		1,00	0,97 - 1,04		1,05	1,03 - 1,08

IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P* homogénéité côlon vs. rectum : 0,72 ; 0,05 et 0,05 pour la taille, le poids et l'IMC respectivement.

*P* homogénéité côlon droit vs. côlon gauche : 0,17 ; 0,38 et 0,01 pour la taille, le poids et l'IMC respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : taille : 0 ; poids : 5 ; IMC : 5.

b. Tour de taille, tour de hanches et ratio tour de taille / tour de hanches

Concernant les adénomes, nous avons observé avec le tour de taille des résultats similaires à ceux décrits pour l'IMC dans le paragraphe précédent, à savoir une association positive significative avec un tour de taille supérieur à 81 cm par rapport à un tour de taille inférieur à 70 cm (Tableau 10), cette association étant restreinte aux adénomes du côlon gauche ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,04$  et  $< 0,01$  pour le côlon versus le rectum et le côlon droit versus le côlon gauche respectivement) (Tableau 11). Le tour de taille et l'IMC étaient très corrélés dans notre population ( $r = 0,78$ ), cependant les associations étaient plus marquées pour le tour de taille que pour l'IMC : en considérant les quartiles de tour de taille et d'IMC (et non plus les classes OMS), le risque relatif d'adénomes toutes localisations confondues était de 1,27 (IC 95% = 1,05-1,53) pour le 4<sup>ème</sup> quartile de tour de taille par rapport au 1<sup>er</sup> et de 1,17 (IC 95% = 1,01-1,37) pour le 4<sup>ème</sup> quartile d'IMC par rapport au 1<sup>er</sup>. Les risques relatifs correspondants pour les adénomes du côlon gauche étaient de 1,81 (IC 95% = 1,36-2,41) pour le tour de taille et 1,47 (IC 95% = 1,17-1,86) pour l'IMC. Le tour de hanches et le ratio tour de taille / tour de hanches étaient également associés à une augmentation non significative du risque d'adénomes du côlon gauche (Tableau 11). Les associations étaient similaires pour les adénomes avancés et non avancés (Tableau 10). Il n'existait aucune association significative pour les cancers pris dans leur ensemble (Tableau 10) ou par localisation (Annexe M).

**Tableau 10 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés au tour de taille, au tour de hanches et au RTH (1995-2002, n=14557 pour les adénomes ; 1995-2008, n = 61725 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers										
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%					
<b>Tour de taille (cm)</b>																							
<70	15571	189	1,00	référence	1,00	référence	106	1,00	référence	83	1,00	référence	160166	67	1,00	référence	1,00	référence					
[70 - 75[	18927	266	1,11	0,92 - 1,34	1,09	0,90 - 1,31	142	1,05	0,82 - 1,36	124	1,14	0,86 - 1,50	194086	113	1,29	0,96 - 1,75	1,30	0,96 - 1,76					
[75 - 81[	17726	274	1,16	0,97 - 1,40	1,13	0,93 - 1,36	160	1,21	0,94 - 1,54	114	1,03	0,78 - 1,37	189231	117	1,27	0,94 - 1,72	1,29	0,95 - 1,74					
≥81	16105	296	1,31	1,09 - 1,57	1,27	1,05 - 1,53	162	1,30	1,01 - 1,67	134	1,23	0,93 - 1,64	175453	125	1,32	0,98 - 1,79	1,34	0,99 - 1,81					
<i>P</i> de tendance linéaire				<0,01				0,01				0,02				0,24				0,12			0,11
<b>Tour de hanches (cm)</b>																							
<92	18140	238	1,00	référence	1,00	référence	129	1,00	référence	109	1,00	référence	186406	97	1,00	référence	1,00	référence					
[92 - 96[	15685	212	0,98	0,81 - 1,18	0,96	0,80 - 1,16	123	1,04	0,81 - 1,33	89	0,88	0,66 - 1,16	159180	89	0,99	0,74 - 1,21	1,00	0,75 - 1,33					
[96 - 101[	16964	275	1,13	0,95 - 1,34	1,10	0,92 - 1,31	157	1,18	0,93 - 1,49	118	1,01	0,78 - 1,31	196661	116	0,98	0,75 - 1,29	0,99	0,76 - 1,30					
≥101	17539	300	1,14	0,96 - 1,36	1,12	0,94 - 1,33	161	1,14	0,90 - 1,45	139	1,09	0,84 - 1,41	176689	120	1,05	0,80 - 1,38	1,06	0,81 - 1,40					
<i>P</i> de tendance linéaire				0,05				0,10				0,18				0,34				0,72			0,67
<b>RTH</b>																							
<0,74	16648	221	1,00	référence	1,00	référence	128	1,00	référence	93	1,00	référence	176227	81	1,00	référence	1,00	référence					
[0,74 - 0,79[	19292	281	1,06	0,89 - 1,26	1,04	0,87 - 1,24	149	0,96	0,76 - 1,21	132	1,15	0,88 - 1,50	204517	115	1,16	0,87 - 1,54	1,16	0,87 - 1,54					
[0,79 - 0,82[	13605	219	1,15	0,96 - 1,39	1,13	0,93 - 1,36	119	1,08	0,84 - 1,38	100	1,19	0,90 - 1,58	182197	126	1,37	1,03 - 1,81	1,37	1,04 - 1,82					
≥0,82	18784	304	1,13	0,95 - 1,34	1,09	0,91 - 1,30	174	1,11	0,88 - 1,40	130	1,07	0,82 - 1,40	155995	100	1,20	0,90 - 1,62	1,21	0,90 - 1,62					
<i>P</i> de tendance linéaire				0,13				0,26				0,24				0,70				0,12			0,12

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; RTH : ratio tour de taille / tour de hanches.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,51; 0,85 et 0,62 pour le tour de taille, le tour de hanches et le RTH respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : tour de taille : 0 ; tour de hanches : 0 ; RTH : 0 / cancers : tour de taille : 0 ; tour de hanches : 0 ; RTH : 0.

**Tableau 11 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés au tour de taille, au tour de hanches et au RTH, selon leur localisation (1995-2002, n = 14557).**

	PA	Tous adénomes					Adénomes du côlon seuls			Adénomes du rectum seuls			Adénomes du côlon droit seuls			Adénomes du côlon gauche seuls		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Tour de taille (cm)																		
<70	15571	189	1,00	référence	1,00	référence	134	1,00	référence	39	1,00	référence	55	1,00	référence	73	1,00	référence
[70 - 75[	18927	266	1,11	0,92 - 1,34	1,09	0,90 - 1,31	186	1,07	0,86 - 1,34	57	1,13	0,75 - 1,70	58	0,82	0,57 - 1,19	114	1,20	0,90 - 1,62
[75 - 81[	17726	274	1,16	0,97 - 1,40	1,13	0,93 - 1,36	215	1,24	1,00 - 1,54	40	0,80	0,51 - 1,25	77	1,08	0,76 - 1,53	131	1,40	1,05 - 1,86
≥81	16105	296	1,31	1,09 - 1,57	1,27	1,05 - 1,53	226	1,38	1,11 - 1,72	48	0,97	0,62 - 1,50	59	0,84	0,58 - 1,23	157	1,81	1,36 - 2,41
<i>P</i> de tendance linéaire				<0,01		0,01			<0,01			0,49			0,75			<0,01
Tour de hanches (cm)																		
<92	18140	238	1,00	référence	1,00	référence	173	1,00	référence	46	1,00	référence	63	1,00	référence	99	1,00	référence
[92 - 96[	15685	212	0,98	0,81 - 1,18	0,96	0,80 - 1,16	148	0,92	0,74 - 1,15	49	1,16	0,78 - 1,74	52	0,90	0,62 - 1,30	88	0,95	0,72 - 1,27
[96 - 101[	16964	275	1,13	0,95 - 1,34	1,10	0,92 - 1,31	213	1,17	0,96 - 1,43	40	0,83	0,54 - 1,28	54	0,82	0,57 - 1,18	149	1,43	1,11 - 1,85
≥101	17539	300	1,14	0,96 - 1,36	1,12	0,94 - 1,33	227	1,17	0,96 - 1,43	49	0,92	0,61 - 1,39	80	1,12	0,80 - 1,58	139	1,27	0,98 - 1,66
<i>P</i> de tendance linéaire				0,05		0,10			0,03			0,40			0,56			0,01
RTH																		
<0,74	16648	221	1,00	référence	1,00	référence	160	1,00	référence	47	1,00	référence	58	1,00	référence	94	1,00	référence
[0,74 - 0,79[	19292	281	1,06	0,89 - 1,26	1,04	0,87 - 1,24	215	1,09	0,89 - 1,34	43	0,76	0,50 - 1,15	78	1,10	0,78 - 1,54	127	1,10	0,84 - 1,43
[0,79 - 0,82[	13605	219	1,15	0,96 - 1,39	1,13	0,93 - 1,36	162	1,14	0,92 - 1,42	39	0,95	0,62 - 1,46	50	0,97	0,66 - 1,42	103	1,24	0,94 - 1,65
≥0,82	18784	304	1,13	0,95 - 1,34	1,09	0,91 - 1,30	224	1,11	0,90 - 1,36	55	0,93	0,63 - 1,38	63	0,85	0,59 - 1,22	151	1,29	0,99 - 1,67
<i>P</i> de tendance linéaire				0,13		0,26			0,34			0,96			0,25			0,04

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; RTH : ratio tour de taille / tour de hanches.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P* homogénéité côlon vs. rectum : 0,04 ; 0,09 et 0,70 pour le tour de taille, le tour de hanches et le RTH respectivement.

*P* homogénéité côlon droit vs. côlon gauche : <0,01 ; 0,29 et 0,03 pour le tour de taille, le tour de hanches et le RTH respectivement.

Valeurs manquantes (n) : tour de taille : 0 ; tour de hanches : 0 ; RTH : 0.

c. Prise de poids et fluctuations de poids moyennes annuelles

Une prise de poids moyenne annuelle de plus de 0,5 kg/an, par rapport à un poids stable, était associée à une augmentation de risque d'adénomes colorectaux (RR = 1,23 ; IC 95% = 1,03-1,46 et RR = 1,38 ; IC 95% = 1,07-1,79 pour les adénomes toutes localisations confondues et les adénomes du côlon gauche respectivement) (Tableau 12 et Tableau 13). Cette association était plus forte pour les adénomes avancés (RR = 1,43 ; IC 95% = 1,07-1,90) que pour les adénomes non avancés (RR = 1,12 ; IC 95% = 0,90-1,39), mais les associations n'étaient pas significativement différentes ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,60$ ) (Tableau 12). De plus, les associations étaient peu modifiées lorsque les modèles étaient ajustés sur le poids initial (RR = 1,18 ; IC 95% = 0,99-1,41 pour le 4<sup>ème</sup> quartile par rapport au 1<sup>er</sup> quartile pour tous adénomes). En revanche, les fluctuations de poids n'était pas associées au risque d'adénomes, quelle que soit la localisation prise en compte (Tableau 12 et Tableau 13). Comme pour les autres variables présentées plus haut, nous n'avons pas observé d'association pour les cancers, pris dans leur ensemble ou selon les localisations (Tableau 12 et Annexe M).

d. Analyses complémentaires

i. Recherche d'interactions

Nous avons testé les interactions potentielles entre l'IMC et les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le statut ménopausique, la prise de THM, l'activité physique et le statut tabagique ; aucun des termes d'interactions n'étaient significatifs ( $P_{\text{interaction}} > 0,10$ ).

ii. Ajustements supplémentaires

Pour les adénomes, des ajustements supplémentaires sur les consommations alimentaires de calcium, de vitamine D, de vitamine B9 (folates) et de fibres n'ont pas modifié les résultats obtenus.

Pour les cancers, nous avons testé l'effet des principaux facteurs alimentaires (énergie et alcool), en restreignant notre population aux femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire et commençant donc le suivi au troisième questionnaire. Les résultats obtenus sur 482 cas pour une population totale de 67730 femmes étaient similaires à ceux présentés précédemment.

**Tableau 12 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à la prise de poids et aux fluctuations de poids (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1992-2008, n = 79756 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers					
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Prise de poids moyenne (kg/an)																		
<0	19852	266	1,11	0,92 - 1,34	1,12	0,92 - 1,35	154	1,01	0,79 - 1,28	112	1,32	0,97 - 1,79	213763	127	1,16	0,86 - 1,55	1,15	0,85 - 1,54
0	15475	178	1,00	référence	1,00	référence	115	1,00	référence	63	1,00	référence	152701	67	1,00	référence	1,00	référence
]0 - 0,5[	31815	477	1,26	1,06 - 1,50	1,25	1,05 - 1,49	250	1,02	0,82 - 1,27	227	1,67	1,27 - 2,21	395674	228	1,06	0,81 - 1,39	1,08	0,82 - 1,42
≥0,5	35781	483	1,24	1,04 - 1,47	1,23	1,03 - 1,46	289	1,12	0,90 - 1,39	194	1,43	1,07 - 1,90	362053	148	1,03	0,77 - 1,38	1,03	0,77 - 1,38
<i>P</i> de tendance linéaire				0,03		0,05			0,26			0,10				0,42		0,50
Fluctuations de poids moyennes (kg/an)																		
[0 - 0,5]	28543	366	1,00	référence	1,00	référence	201	1,00	référence	165	1,00	référence	324601	176	1,00	référence	1,00	référence
]0,5 - 1]	34296	512	1,18	1,03 - 1,35	1,17	1,02 - 1,34	304	1,26	1,06 - 1,51	208	1,06	0,86 - 1,30	395601	179	0,81	0,66 - 1,00	0,82	0,66 - 1,00
>1	40084	526	1,06	0,93 - 1,21	1,06	0,93 - 1,21	303	1,1	0,92 - 1,31	223	1,01	0,82 - 1,24	403989	215	1,08	0,89 - 1,32	1,07	0,88 - 1,31
<i>P</i> de tendance linéaire				0,36		0,55			0,45			0,97				0,37		0,43

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que, pour les adénomes uniquement, sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,60 et 0,64 pour la prise de poids et les fluctuations de poids respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : prise de poids : 5 ; fluctuations de poids : 5 / cancers : prise de poids : 0 ; fluctuations de poids : 0.

**Tableau 13 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à la prise de poids et aux fluctuations de poids, selon leur localisation (1993-2002, n = 17391).**

	PA	Tous adénomes					Adénomes du côlon seuls			Adénomes du rectum seuls			Adénomes du côlon droit seuls			Adénomes du côlon gauche seuls		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Prise de poids moyenne (kg/an)																		
<0	19852	266	1,11	0,92 - 1,34	1,12	0,92 - 1,35	181	1,01	0,81 - 1,27	55	1,27	0,82 - 1,96	70	1,02	0,71 - 1,47	99	0,99	0,73 - 1,33
0	15475	178	1,00	référence	1,00	référence	133	1,00	référence	33	1,00	référence	50	1,00	référence	76	1,00	référence
]0 - 0,5[	31815	477	1,26	1,06 - 1,50	1,25	1,05 - 1,49	359	1,25	1,02 - 1,52	88	1,28	0,85 - 1,90	112	1,03	0,74 - 1,43	231	1,41	1,09 - 1,83
≥0,5	35781	483	1,24	1,04 - 1,47	1,23	1,03 - 1,46	360	1,23	1,01 - 1,50	79	1,07	0,71 - 1,61	112	1,03	0,74 - 1,45	234	1,38	1,07 - 1,79
<i>P</i> de tendance linéaire				0,03		0,05			0,01			0,55			0,89			<0,01
Fluctuations de poids moyennes (kg/an)																		
[0 - 0,5]	28543	366	1,00	référence	1,00	référence	261	1,00	référence	79	1,00	référence	91	1,00	référence	156	1,00	référence
]0,5 - 1]	34296	512	1,18	1,03 - 1,35	1,17	1,02 - 1,34	380	1,22	1,04 - 1,43	89	0,94	0,69 - 1,27	136	1,26	0,97 - 1,65	228	1,22	0,99 - 1,50
>1	40084	526	1,06	0,93 - 1,21	1,06	0,93 - 1,21	392	1,11	0,95 - 1,30	87	0,79	0,58 - 1,08	117	0,97	0,74 - 1,28	256	1,21	0,99 - 1,50
<i>P</i> de tendance linéaire				0,36		0,55			0,26			0,13			0,69			0,08

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> côlon vs. rectum : 0,09 et 0,06 pour la prise de poids et les fluctuations de poids respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> côlon droit vs. côlon gauche : 0,05 et 0,17 pour la prise de poids et les fluctuations de poids respectivement.

Valeurs manquantes (n) : prise de poids : 5 ; fluctuations de poids : 5.

### 3.5. Anthropométrie au cours de la vie et risque de tumeurs colorectales

#### a. Prématurité, poids et taille de naissance

La prématurité n'était pas associée au risque de tumeurs colorectales, bénignes ou malignes (Tableau 14 et Tableau 15). Chez les femmes non nées prématurément, la taille à la naissance n'était pas non plus associée au risque d'adénomes ; en ce qui concerne les cancers, les femmes nées avec une petite taille avaient un risque relatif de 0,73 (IC 95% = 0,51-1,05) par rapport à celles nées avec une taille comprise entre 48 et 51 cm, mais l'association n'était pas significative (Tableau 14).

Le poids à la naissance n'était pas non plus associé au risque d'adénomes toutes localisations confondues ou d'adénomes du rectum ( $P_{\text{tendance}} = 0,38$  et  $0,27$  respectivement), mais était associé au risque d'adénomes du côlon ( $P_{\text{tendance}} = 0,05$  ;  $P_{\text{homogénéité}} \text{ côlon vs rectum} = 0,08$ ) (Tableau 15). Cette tendance significative était à nouveau restreinte aux adénomes du côlon gauche ( $P_{\text{tendance}} = 0,04$ ). Cependant, bien que la tendance ne soit pas significative pour les adénomes du côlon droit ( $P_{\text{tendance}} = 0,32$ ), un poids élevé à la naissance (au moins 3,5 kg), par rapport à un poids compris entre 3 kg et 3,5 kg, était associé également à une augmentation de risque d'adénomes (RR = 1,33 ; IC 95% = 1,02-1,73), et il n'existait pas d'hétérogénéité significative entre les adénomes du côlon droit et du côlon gauche (Tableau 15). De plus, un poids croissant à la naissance était aussi associé à une augmentation du risque de cancer colorectal ( $P_{\text{tendance}} = 0,05$ ) (Tableau 14).

Les associations étaient similaires pour les adénomes avancés et non avancés (Tableau 14). Concernant les analyses selon la localisation des cancers, les résultats semblaient plus marqués sur le rectum (RR = 1,44 ; IC 95% = 1,03-2,03 et RR = 1,37 ; IC 95% = 0,85-2,22 pour un poids de naissance et une taille élevés à la naissance respectivement), cependant ces associations ne différaient pas significativement de celles obtenus sur le côlon ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,83$  et  $0,53$  pour le poids et la taille à la naissance respectivement) (Annexe N).

**Tableau 14 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à la prématurité, au poids et à la taille de naissance (1993-2002, pour les adénomes, n = 14890 et 13693 pour le poids et la taille de naissance ; 1990-2008 pour les cancers, n = 70159 et 65017 pour le poids et la taille de naissance).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers					
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Prématurité																		
Non	92770	1264	1,00	référence	1,00	référence	727	1,00	référence	537	1,00	référence	1198509	508	1,00	référence	1,00	référence
Oui	3476	51	1,12	0,85 - 1,48	1,12	0,85 - 1,49	31	1,18	0,82 - 1,68	20	1,05	0,67 - 1,65	44386	20	1,16	0,74 - 1,82	1,17	0,75 - 1,82
Poids de naissance chez les non prématurées (g)																		
<3000	12278	169	1,10	0,93 - 1,29	1,11	0,94 - 1,31	102	1,17	0,94 - 1,45	67	1,03	0,79 - 1,33	160162	54	0,86	0,64 - 1,15	0,86	0,65 - 1,15
3000-3499	55982	740	1,00	référence	1,00	référence	417	1,00	référence	323	1,00	référence	727656	312	1,00	référence	1,00	référence
≥3500	21512	310	1,14	1,00 - 1,30	1,15	1,01 - 1,32	176	1,15	0,96 - 1,37	134	1,16	0,95 - 1,42	272753	126	1,14	0,94 - 1,42	1,15	0,94 - 1,42
<i>P</i> de tendance linéaire				0,41		0,38			0,47		0,21				0,05		0,05	
Taille de naissance chez les non prématurées (cm)																		
<48	8057	104	0,96	0,78 - 1,17	0,96	0,79 - 1,18	59	0,95	0,73 - 1,25	45	0,98	0,72 - 1,33	101370	32	0,73	0,51 - 1,05	0,73	0,51 - 1,05
48-51	66659	903	1,00	référence	1,00	référence	515	1,00	référence	388	1,00	référence	867930	375	1,00	référence	1,00	référence
>51	7798	103	1,00	0,81 - 1,22	0,99	0,81 - 1,22	58	0,98	0,74 - 1,28	45	1,02	0,75 - 1,39	99016	45	1,10	0,81 - 1,50	1,09	0,80 - 1,49
<i>P</i> de tendance linéaire				0,76		0,83			0,81		0,88				0,08		0,08	

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que, pour les adénomes uniquement, sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,71 ; 0,63 et 0,97 pour la prématurité, le poids et la taille à la naissance respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : poids de naissance : 0 ; taille de naissance : 0 / cancers : poids de naissance : 0 ; taille de naissance : 0.

**Tableau 15 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à la prématurité, au poids et à la taille de naissance, selon leur localisation (1993-2002, n = 14890 et 13693 pour le poids et la taille de naissance).**

	PA	Tous adénomes						Adénomes du côlon seuls			Adénomes du rectum seuls			Adénomes du côlon droit seuls			Adénomes du côlon gauche seuls		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%		Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Prématurité																			
Non	92770	1264	1,00	référence	1,00	référence	933	1,00	référence	226	1,00	référence	313	1,00	référence	579	1,00	référence	
Oui	3476	51	1,12	0,85 - 1,48	1,12	0,85 - 1,49	35	1,04	0,74 - 1,46	10	1,24	0,66 - 2,33	9	0,79	0,41 - 1,54	21	1,01	0,65 - 1,56	
Poids de naissance chez les non prématurées (g)																			
<3000	12278	169	1,10	0,93 - 1,29	1,11	0,94 - 1,31	115	1,03	0,84 - 1,26	36	1,28	0,89 - 1,85	42	1,22	0,87 - 1,71	67	0,94	0,72 - 1,22	
3000-3499	55982	740	1,00	référence	1,00	référence	544	1,00	référence	135	1,00	référence	170	1,00	référence	345	1,00	référence	
≥3500	21512	310	1,14	1,00 - 1,30	1,15	1,01 - 1,32	241	1,22	1,05 - 1,43	49	0,98	0,71 - 1,37	81	1,33	1,02 - 1,73	153	1,21	1,00 - 1,47	
P de tendance linéaire				0,41		0,38			0,05			0,27			0,32			0,04	
Taille de naissance chez les non prématurées (cm)																			
<48	8057	104	0,96	0,78 - 1,17	0,96	0,79 - 1,18	66	0,82	0,64 - 1,06	23	1,19	0,77 - 1,84	22	0,85	0,55 - 1,31	39	0,77	0,56 - 1,08	
48-51	66659	903	1,00	référence	1,00	référence	674	1,00	référence	162	1,00	référence	221	1,00	référence	422	1,00	référence	
>51	7798	103	1,00	0,81 - 1,22	0,99	0,81 - 1,22	82	1,06	0,84 - 1,33	16	0,86	0,51 - 1,43	26	1,03	0,69 - 1,55	53	1,09	0,82 - 1,45	
P de tendance linéaire				0,76		0,83			0,13			0,29			0,48			0,11	

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> côlon vs. rectum : 0,64 ; 0,08 et 0,09 pour la prématurité, le poids et la taille à la naissance respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> côlon droit vs. côlon gauche : 0,55 ; 0,96 et 0,71 pour la prématurité, le poids et la taille à la naissance respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : poids de naissance : 0 ; taille de naissance : 0 / cancers : poids de naissance : 0 ; taille de naissance : 0.

b. Silhouettes au cours de la vie

Les silhouettes dans l'enfance ou au début de l'âge adulte n'étaient pas associées au risque d'adénomes ou de cancers toutes localisations confondues (Tableau 16). Cependant, une silhouette représentant une corpulence élevée à 8 ans et à la puberté, par rapport à la silhouette la plus fine, qui est la norme à ces âges, était associée à une diminution de risque d'adénomes du rectum ( $P_{\text{tendance}} = 0,01$  et  $0,05$  pour les silhouettes à 8 ans et à la puberté respectivement). L'hétérogénéité des associations entre les adénomes du côlon et du rectum était de plus significative à 8 ans ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,01$ ), et à la limite de la significativité à la puberté et à 20-25 ans ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,09$  and  $0,08$  respectivement) (Tableau 17). De plus, cette association inverse existait encore avec la silhouette à 20-25 ans, bien qu'atténuée et non significative ( $P_{\text{tendance}} = 0,09$ ). En revanche, aucune association n'a été mise en évidence entre les silhouettes à 8 ans, à la puberté ou à 20-25 ans et le risque de cancer du rectum (Annexe N).

Concernant les silhouettes à l'âge adulte, aux environs de 35-40 ans et à l'âge du remplissage du premier questionnaire, nous avons observé une association positive significative, mais uniquement pour les adénomes du côlon gauche (RR = 1,30 ; IC 95% = 1,05-1,60 et RR = 1,28 ; IC 95% = 1,04-1,56 pour les silhouettes à 35-40 ans et à Q1 respectivement) avec une hétérogénéité à la limite de la significativité statistique entre les résultats sur les adénomes du côlon droit et du côlon gauche pour la silhouette à Q1 ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,07$ ) (Tableau 17). Nous avons également mis en évidence une augmentation de risque de cancer associée à une corpulence élevée en Q1 ( $P_{\text{tendance}} = 0,04$ ) (Tableau 16).

Les associations étaient similaires selon le stade des adénomes (Tableau 16) et selon la localisation des cancers (Annexe N).

**Tableau 16 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés aux silhouettes au cours de la vie (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92049 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers					
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Silhouette à 8 ans																		
1	53189	749	1,00	référence	1,00	référence	432	1,00	reference	317	1,00	reference	724902	354	1,00	référence	1,00	référence
2	21199	281	0,97	0,85 - 1,11	0,98	0,85 - 1,12	155	0,93	0,77 - 1,12	126	1,05	0,85 - 1,29	281097	113	0,87	0,70 - 1,08	0,87	0,70 - 1,08
≥3	23805	308	0,94	0,83 - 1,08	0,96	0,84 - 1,09	483	0,98	0,83 - 1,17	125	0,92	0,75 - 1,13	330234	174	1,14	0,95 - 1,36	1,13	0,94 - 1,35
<i>P</i> de tendance linéaire				0,37		0,52			0,75			0,54			0,29			0,33
Silhouette à la puberté																		
1	22502	325	1,00	référence	1,00	référence	176	1,00	reference	149	1,00	reference	300796	158	1,00	référence	1,00	référence
2	31929	443	0,98	0,85 - 1,13	0,99	0,86 - 1,14	262	1,08	0,89 - 1,30	181	0,88	0,71 - 1,10	437445	198	0,90	0,73 - 1,10	0,89	0,72 - 1,10
≥3	45119	584	0,92	0,81 - 1,06	0,93	0,81 - 1,07	337	0,99	0,83 - 1,19	247	0,86	0,70 - 1,06	619834	304	1,00	0,83 - 1,22	0,99	0,82 - 1,20
<i>P</i> de tendance linéaire				0,22		0,30			0,80			0,19			0,78			0,94
Silhouette à 20-25 ans																		
≤2	53463	730	1,00	référence	1,00	référence	427	1,00	reference	303	1,00	reference	714049	327	1,00	référence	1,00	référence
3	33388	458	1,01	0,90 - 1,14	1,01	0,90 - 1,14	254	0,96	0,82 - 1,12	207	1,08	0,91 - 1,29	464552	235	1,12	0,95 - 1,32	1,11	0,94 - 1,31
≥4	13545	176	0,95	0,80 - 1,12	0,95	0,80 - 1,12	104	0,96	0,78 - 1,19	72	0,93	0,72 - 1,20	195305	108	1,20	0,97 - 1,50	1,19	0,95 - 1,47
<i>P</i> de tendance linéaire				0,65		0,68			0,61			0,97			0,06			0,09
Silhouette à 35-40 ans																		
≤2	34366	435	1,00	référence	1,00	référence	244	1,00	reference	191	1,00	reference	439445	200	1,00	référence	1,00	référence
3	42153	603	1,16	1,02 - 1,31	1,14	1,01 - 1,29	350	1,18	1,00 - 1,38	253	1,09	0,91 - 1,32	581865	286	1,10	0,92 - 1,32	1,10	0,92 - 1,32
≥4	23682	331	1,11	0,96 - 1,28	1,10	0,96 - 1,27	194	1,16	0,96 - 1,40	137	1,03	0,83 - 1,29	350689	179	1,13	0,92 - 1,38	1,12	0,91 - 1,37
<i>P</i> de tendance linéaire				0,11		0,13			0,10			0,66			0,22			0,25
Silhouette à Q1 (pré-/post-ménopause)																		
≤2/≤3	36970	499	1,00	référence	1,00	référence	278	1,00	reference	221	1,00	reference	466109	235	1,00	référence	1,00	référence
3/4	36853	523	1,16	1,03 - 1,31	1,15	1,01 - 1,30	298	1,15	0,98 - 1,36	224	1,14	0,94 - 1,37	506626	247	1,17	0,98 - 1,40	1,17	0,98 - 1,40
≥4/≥5	25942	344	1,11	0,97 - 1,28	1,10	0,96 - 1,27	203	1,14	0,95 - 1,37	141	1,05	0,85 - 1,31	390864	192	1,22	1,00 - 1,48	1,22	1,00 - 1,48
<i>P</i> de tendance linéaire				0,09		0,11			0,12			0,53			0,04			0,04

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que, pour les adénomes uniquement, sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,79 ; 0,41 ; 0,76 ; 0,46 et 0,59 pour les silhouettes à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à Q1 respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : silhouette à 8 ans : 869 ; silhouette à la puberté : 636 ; silhouette à 20-25 ans : 492 ; silhouette à 35-40 ans : 516 ; silhouette à Q1 : 579 / cancers : silhouette à 8 ans : 5593 ; silhouette la puberté : 4189 ; silhouette à 20-25 ans : 3145 ; silhouette à 35-40 ans : 3278 ; silhouette à Q1 : 3738.

**Tableau 17 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés aux silhouettes au cours de la vie, selon leur localisation (1993-2002, n = 17391).**

	PA	Tous adénomes					Adénomes du côlon seuls			Adénomes du rectum seuls			Adénomes du côlon droit seuls			Adénomes du côlon gauche seuls		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Silhouette à 8 ans																		
1	53189	749	1,00	référence	1,00	référence	527	1,00	référence	158	1,00	référence	180	1,00	référence	323	1,00	référence
2	21199	281	0,97	0,85 - 1,11	0,98	0,85 - 1,12	220	1,09	0,93 - 1,27	38	0,63	0,44 - 0,90	71	1,02	0,78 - 1,35	141	1,14	0,93 - 1,39
≥3	23805	308	0,94	0,83 - 1,08	0,96	0,84 - 1,09	239	1,05	0,90 - 1,23	46	0,68	0,49 - 0,95	78	0,99	0,76 - 1,29	147	1,06	0,87 - 1,29
<i>P</i> de tendance linéaire				0,37		0,52			0,41			0,01			0,98			0,41
Silhouette à la puberté																		
1	22502	325	1,00	référence	1,00	référence	232	1,00	référence	66	1,00	référence	84	1,00	référence	135	1,00	référence
2	31929	443	0,98	0,85 - 1,13	0,99	0,86 - 1,14	322	1,01	0,85 - 1,19	87	0,95	0,69 - 1,31	103	0,88	0,66 - 1,18	203	1,10	0,88 - 1,36
≥3	45119	584	0,92	0,81 - 1,06	0,93	0,81 - 1,07	442	0,98	0,84 - 1,16	92	0,73	0,53 - 1,01	143	0,86	0,66 - 1,13	283	1,09	0,89 - 1,35
<i>P</i> de tendance linéaire				0,22		0,30			0,84			0,05			0,32			0,44
Silhouette à 20-25 ans																		
≤2	53463	730	1,00	référence	1,00	référence	527	1,00	référence	144	1,00	référence	187	1,00	référence	311	1,00	référence
3	33388	458	1,01	0,90 - 1,14	1,01	0,90 - 1,14	339	1,03	0,90 - 1,18	76	0,85	0,65 - 1,13	104	0,89	0,70 - 1,13	227	1,18	0,99 - 1,40
≥4	13545	176	0,95	0,80 - 1,12	0,95	0,80 - 1,12	139	1,04	0,86 - 1,25	26	0,73	0,48 - 1,10	47	0,97	0,70 - 1,33	84	1,07	0,84 - 1,37
<i>P</i> de tendance linéaire				0,65		0,68			0,61			0,09			0,58			0,22
Silhouette à 35-40 ans																		
≤2	34366	435	1,00	référence	1,00	référence	324	1,00	référence	80	1,00	référence	117	1,00	référence	188	1,00	référence
3	42153	603	1,16	1,02 - 1,31	1,14	1,01 - 1,29	429	1,08	0,94 - 1,25	118	1,22	0,92 - 1,62	142	0,99	0,78 - 1,27	270	1,18	0,98 - 1,42
≥4	23682	331	1,11	0,96 - 1,28	1,10	0,96 - 1,27	254	1,14	0,97 - 1,35	52	0,94	0,66 - 1,34	77	0,96	0,72 - 1,28	167	1,30	1,05 - 1,60
<i>P</i> de tendance linéaire				0,11		0,13			0,10			0,92			0,79			0,01
Silhouette à Q1 (pré-/post-ménopause)																		
≤2/≤3	36970	499	1,00	référence	1,00	référence	371	1,00	référence	90	1,00	référence	137	1,00	référence	217	1,00	référence
3/4	36853	523	1,16	1,03 - 1,31	1,15	1,01 - 1,30	374	1,10	0,95 - 1,27	101	1,23	0,92 - 1,63	128	1,03	0,81 - 1,32	228	1,13	0,94 - 1,37
≥4/≥5	25942	344	1,11	0,97 - 1,28	1,10	0,96 - 1,27	259	1,12	0,96 - 1,32	30	1,05	0,75 - 1,46	73	0,88	0,66 - 1,17	174	1,28	1,04 - 1,56
<i>P</i> de tendance linéaire				0,09		0,11			0,14			0,62			0,43			0,02

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P* homogénéité côlon vs. rectum : 0,01 ; 0,09 ; 0,08 ; 0,42 et 0,82 pour les silhouettes à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à Q1 respectivement.

*P* homogénéité côlon droit vs. côlon gauche : 0,61 ; 0,21 ; 0,24 ; 0,09 et 0,07 pour les silhouettes à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à Q1 respectivement.

Valeurs manquantes (n) : silhouette à 8 ans : 869 ; silhouette à la puberté : 636 ; silhouette à 20-25 ans : 492 ; silhouette à 35-40 ans : 516 ; silhouette à Q1 : 579.

c. Analyses complémentaires

i. Recherche d'interactions

Le fait d'avoir été allaité pouvant avoir une influence sur le développement de l'enfant et de l'obésité (265), nous avons testé l'interaction entre les variables de naissance, les silhouettes dans l'enfance et le fait d'avoir été allaitée. Nous avons trouvé une interaction significative pour les adénomes du côlon droit, avec le poids de naissance ( $P_{\text{interaction}} < 0,01$ ) et la silhouette à 8 ans ( $P_{\text{interaction}} = 0,02$ ). Nous avons alors effectué des analyses stratifiées et avons observé un risque d'adénomes du côlon droit augmenté associé au fait de ne pas avoir été allaitée en ayant eu un poids élevé à la naissance ou une forte corpulence à 8 ans (RR = 1,98 ; IC 95% = 1,22-3,19 et RR = 1,22 ; IC 95% = 0,75-1,99 pour le poids à la naissance et la silhouette à 8 ans respectivement), par rapport au fait d'avoir été allaitée en ayant eu un poids moyen à la naissance ou une faible corpulence à 8 ans.

Nous avons également testé des interactions entre les variables de naissance et dans l'enfance, et avons mis en évidence une interaction entre le poids de naissance et la silhouette à 8 ans sur le risque d'adénomes du côlon gauche ( $P_{\text{interaction}} = 0,02$ ). Nous avons alors mis en œuvre des analyses stratifiées et nous avons observé que, par rapport aux femmes avec un poids moyen à la naissance et une petite silhouette à 8 ans, la combinaison d'un poids de naissance élevé et d'une forte corpulence à 8 ans était associée à un risque relatif d'adénomes du côlon gauche de 1,40 (IC 95% = 1,09-1,79). Une interaction similaire, à la limite de la significativité statistique a été observée pour les adénomes toutes localisations confondues ( $P_{\text{interaction}} = 0,06$ ).

ii. Ajustements supplémentaires

Des ajustements supplémentaires sur l'âge à la puberté, le diabète (de type II), le niveau de privations durant la Seconde Guerre Mondiale n'ont pas modifié les associations précédemment décrites.

### **3.6. Composantes de la taille adulte**

Pour rappel, dans le paragraphe 3.4. de cette partie (Tableau 9), nous avons mis en évidence une association positive significative entre taille adulte élevée et risque d'adénomes du côlon droit. De même, la taille assise, n'était pas associée au risque d'adénomes ou de cancers toutes localisations confondues (Tableau 18), mais était associée à une augmentation du risque d'adénomes du côlon droit ( $P_{\text{tendance}} = 0,01$ ) (Tableau 19). Cependant, les associations n'étaient pas significativement différentes entre le côlon et le rectum ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,98$ ) et seulement à la limite de la significativité entre le côlon droit et le côlon gauche ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,07$ ). Les associations étaient similaires et non significatives sur les adénomes avancés et non avancés (Tableau 18) ainsi que sur les cancers, quelle qu'en soit leur localisation (Annexe O). Aucune association n'a été mise en évidence avec la longueur des jambes ou le ratio taille assise / taille (Tableau 18 et Tableau 19).

### **3.7. Résumé des résultats**

Afin de faciliter la comparaison des résultats obtenus dans cette partie, ces derniers sont résumés dans le Tableau 20.

**Tableau 18 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés aux composantes de la taille adulte (1995-2002, n=12280 pour les adénomes ; 1995-2008, n = 51267 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers																	
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%												
Taille assise (cm)																														
≤82	14580	214	1,00	référence	1,00	référence	113	1,00	référence	101	1,00	référence	155188	94	1,00	référence	1,00	référence												
83 - 84	11200	184	1,20	0,98 - 1,46	1,19	0,98 - 1,45	103	1,24	0,95 - 1,62	81	1,14	0,85 - 1,53	113943	67	1,06	0,78 - 1,45	1,07	0,78 - 1,46												
85 - 87	18080	273	1,17	0,97 - 1,40	1,16	0,97 - 1,40	145	1,14	0,89 - 1,46	128	1,20	0,92 - 1,56	191133	126	1,31	1,00 - 1,72	1,32	1,01 - 1,73												
≥88	13865	200	1,19	0,98 - 1,45	1,18	0,96 - 1,43	122	1,30	1,00 - 1,69	78	1,02	0,76 - 1,39	144378	70	1,07	0,78 - 1,47	1,08	0,79 - 1,48												
<i>P</i> de tendance linéaire				0,10							0,09							0,28				0,26								
Longueur des jambes (cm)																														
≤73.5	13291	209	1,00	référence	1,00	référence	111	1,00	référence	98	1,00	référence	144553	209	1,00	référence	1,00	référence												
74 - 76.5	14559	222	0,98	0,81 - 1,19	0,98	0,81 - 1,18	124	1,03	0,79 - 1,33	98	0,93	0,70 - 1,23	149268	222	0,98	0,73 - 1,31	0,98	0,73 - 1,31												
77 - 79.5	13749	192	0,90	0,74 - 1,10	0,90	0,74 - 1,09	107	0,95	0,72 - 1,23	85	0,85	0,63 - 1,13	142340	192	1,07	0,79 - 1,43	1,06	0,79 - 1,43												
≥80	16126	248	0,98	0,81 - 1,17	0,97	0,80 - 1,16	141	1,04	0,81 - 1,33	107	0,89	0,67 - 1,17	168501	248	0,86	0,64 - 1,15	0,85	0,64 - 1,15												
<i>P</i> de tendance linéaire				0,65							0,57							0,91				0,33				0,42				0,39
Ratio taille assise / taille																														
0.400 - 0.512	14327	208	1,00	référence	1,00	référence	111	1,00	référence	97	1,00	référence	151214	86	1,00	référence	1,00	référence												
0.513 - 0.525	14431	209	1,06	0,87 - 1,28	1,05	0,86 - 1,27	121	1,12	0,86 - 1,44	88	0,97	0,73 - 1,30	155411	88	1,16	0,86 - 1,56	1,17	0,87 - 1,57												
0.526 - 0.537	14105	240	1,27	1,06 - 1,54	1,28	1,06 - 1,54	123	1,20	0,93 - 1,56	117	1,37	1,04 - 1,80	146207	99	1,30	0,97 - 1,73	1,31	0,98 - 1,75												
0.538 - 0.600	14862	214	1,10	0,91 - 1,34	1,11	0,91 - 1,34	128	1,20	0,93 - 1,56	86	0,99	0,74 - 1,33	151809	84	1,16	0,86 - 1,57	1,17	0,87 - 1,59												
<i>P</i> de tendance linéaire				0,11							0,10							0,13				0,45				0,23				0,21

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que, pour les adénomes uniquement, sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,43 ; 0,42 et 0,66 pour la taille assise, la longueur des jambes et le ratio taille assise / taille respectivement.

Valeurs manquantes (n) : adénomes : taille assise : 0 ; longueur des jambes : 0 ; ratio taille assise / taille : 0 / cancers : taille assise : 0 ; longueur des jambes : 0 ; ratio taille assise / taille : 0.

**Tableau 19 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés aux composantes de la taille adulte, selon leur localisation (1995-2002, n = 12280).**

	PA	Tous adénomes					Adénomes du côlon seuls			Adénomes du rectum seuls			Adénomes du côlon droit seuls			Adénomes du côlon gauche seuls		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Taille assise (cm)																		
≤82	14580	214	1,00	référence	1,00	référence	162	1,00	référence	35	1,00	référence	47	1,00	référence	105	1,00	référence
83 - 84	11200	184	1,20	0,98 - 1,46	1,19	0,98 - 1,45	129	1,11	0,88 - 1,40	36	1,39	0,87 - 2,21	37	1,14	0,74 - 1,75	83	1,08	0,81 - 1,44
85 - 87	18080	273	1,17	0,97 - 1,40	1,16	0,97 - 1,40	198	1,13	0,92 - 1,40	52	1,28	0,83 - 1,98	70	1,48	1,02 - 2,16	119	1,01	0,77 - 1,32
≥88	13865	200	1,19	0,98 - 1,45	1,18	0,96 - 1,43	148	1,17	0,93 - 1,47	36	1,21	0,75 - 1,95	53	1,57	1,05 - 2,35	93	1,08	0,81 - 1,44
<i>P</i> de tendance linéaire				0,10		0,12			0,17			0,48			0,01			0,72
Longueur des jambes (cm)																		
≤73.5	13291	209	1,00	référence	1,00	référence	156	1,00	référence	31	1,00	référence	46	1,00	référence	106	1,00	référence
74 - 76.5	14559	222	0,98	0,81 - 1,19	0,98	0,81 - 1,18	163	0,96	0,77 - 1,20	42	1,26	0,79 - 2,00	55	1,10	0,75 - 1,63	101	0,88	0,67 - 1,16
77 - 79.5	13749	192	0,90	0,74 - 1,10	0,9	0,74 - 1,09	127	0,79	0,63 - 1,00	45	1,44	0,91 - 2,27	40	0,85	0,55 - 1,30	79	0,73	0,54 - 0,97
≥80	16126	248	0,98	0,81 - 1,17	0,97	0,80 - 1,16	191	0,99	0,80 - 1,23	41	1,10	0,69 - 1,75	66	1,15	0,79 - 1,67	114	0,87	0,67 - 1,14
<i>P</i> de tendance linéaire				0,65		0,57			0,64			0,66			0,72			0,20
Ratio taille assise / taille																		
0.400 - 0.512	14327	208	1,00	référence	1,00	référence	155	1,00	référence	36	1,00	référence	46	1,00	référence	97	1,00	référence
0.513 - 0.525	14431	209	1,06	0,87 - 1,28	1,05	0,86 - 1,27	145	0,98	0,78 - 1,23	47	1,33	0,86 - 2,06	50	1,17	0,78 - 1,74	89	0,95	0,71 - 1,27
0.526 - 0.537	14105	240	1,27	1,06 - 1,54	1,28	1,06 - 1,54	183	1,32	1,07 - 1,64	41	1,21	0,77 - 1,89	59	1,49	1,01 - 2,20	114	1,30	0,99 - 1,70
0.538 - 0.600	14862	214	1,10	0,91 - 1,34	1,11	0,91 - 1,34	154	1,08	0,87 - 1,36	35	0,99	0,62 - 1,59	52	1,28	0,86 - 1,92	100	1,10	0,83 - 1,46
<i>P</i> de tendance linéaire				0,11		0,10			0,13			0,86			0,12			0,19

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM, ainsi que sur les consommations d'alcool et d'énergie hors alcool.

*P* homogénéité côlon vs. rectum : 0,98 ; 0,55 et 0,40 pour la taille assise, la longueur des jambes et le ratio taille assise / taille respectivement.

*P* homogénéité côlon droit vs. côlon gauche : 0,07 ; 0,30 et 0,63 pour la taille assise, la longueur des jambes et le ratio taille assise / taille respectivement.

Valeurs manquantes (n) : taille assise : 0 ; longueur des jambes : 0 ; ratio taille assise / taille : 0.

**Tableau 20 : Résumé des résultats obtenus sur les associations entre anthropométrie au cours de la vie et risque de tumeurs colorectales**

	TUMEURS											
	Tous	Côlon	Rectum	Adénomes		Non avancés	Avancés	Tous	Côlon	Cancers		Côlon gauche
				Côlon droit	Côlon gauche					Rectum	Côlon droit	Côlon gauche
Poids	-	↑	-	-	↑	-	-	↑	-	-	-	-
Taille	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	↑	-	-
A 8 ans	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A la puberté	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A 20-25 ans	-	-	↓	-	-	-	-	↑	-	-	-	-
A 35-40 ans	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
En 1990	-	-	-	-	↑	-	-	↑	-	-	-	-
Poids	↑	↑	-	-	↑	↑	↑	-	-	-	-	-
Taille	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
IMC	↑	↑	-	-	↑	↑	↑	-	-	-	-	-
Prise de poids	↑	↑	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
Fluctuations de poids	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	↑	↑	-
Tour de taille	↑	↑	-	-	↑	↑	-	-	↑	-	↑	-
Tour de hanche	-	↑	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
RTH	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
Taille assise	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-
Longueur des jambes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RTT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IMC : indice de masse corporelle ; RTH : rapport tour de taille / tour de hanches ; RTT : rapport taille assise / taille.

- : pas d'association ou association non significative ( $P > 0,10$ ) ; ↑ ou ↓ : association significative ( $P \leq 0,05$ ) positive ou inverse respectivement, avec des valeurs croissantes de l'exposition ; ↑ ou ↓ : association proche d'être significative ( $0,05 < P \leq 0,10$ ) positive ou inverse respectivement, avec des valeurs croissantes de l'exposition.

Les associations présentées dans ce tableau sont basées sur les résultats des tendances linéaires

## **4. Discussion**

Dans cette étude de cohorte de femmes françaises, nous avons mis en évidence qu'une forte corpulence, et notamment l'obésité abdominale, était associée à une augmentation de risque de tumeurs colorectales. D'autre part, les associations observées étaient plus faibles sur les cancers que sur les adénomes et étaient similaires entre les adénomes non avancés et avancés, suggérant un effet de l'anthropométrie plutôt à des stades précoces de la cancérogénèse. Nous avons de plus observé pour les adénomes des associations différentielles selon la localisation des tumeurs, avec un effet de l'IMC ou du tour de taille restreint aux adénomes du côlon gauche. Enfin, alors que très peu d'études antérieures ont porté sur des variables anthropométriques de l'enfance ou du jeune adulte, nous avons mis en évidence une augmentation de risque de cancers et d'adénomes associée à un poids de naissance élevé, ainsi qu'une association inverse entre la corpulence à 8 ans et le risque d'adénomes du rectum.

### **4.1. Indice de masse corporelle et prise de poids à l'âge adulte**

Le surpoids et l'obésité ont déjà été associés de façon convaincante avec le risque de cancer ou d'adénome colorectal (Partie I: 3.2.). Cependant, les associations décrites dans la littérature étaient plus souvent significatives et souvent plus marquées chez les hommes que chez les femmes, tant en ce qui concerne les cancers (108-112) que les adénomes (42;119;126;131), bien que pour ces derniers, les résultats soient assez hétérogènes (113-115;117;124). Ainsi nos résultats ont permis d'apporter des données complémentaires sur l'influence de l'anthropométrie sur la cancérogénèse colorectale chez les femmes. En outre, notre large population composée de femmes plutôt minces (IMC moyen de 22,6 kg/m<sup>2</sup>) nous a permis de mettre en évidence une augmentation de risque d'adénomes, notamment du côlon gauche, dès 22 kg/m<sup>2</sup> avec une relation dose-effet. Par rapport aux femmes ayant un IMC compris entre 18,5 et 22 kg/m<sup>2</sup>, les femmes obèses avaient un risque plus que doublé d'adénomes et les femmes en surpoids avaient également un risque augmenté de 34%.

D'autre part, nous avons mis en évidence des associations différentes selon la localisation des adénomes. En effet, nous avons observé une association avec l'IMC restreinte aux adénomes du côlon, ce qui est cohérent avec plusieurs études antérieures (42;114;121;124;130). Cependant, nous avons également observé que ces associations étaient limitées au côlon gauche et n'étaient pas observées sur le côlon droit. En revanche, deux méta-analyses de la

littérature sur les cancers n'ont pas mis en évidence de différence d'association entre le côlon droit et le côlon gauche (109;111) ; parmi les quatre études sur adénomes ayant distingué les adénomes du côlon droit de ceux du côlon gauche (42;115;125;130), deux ont observé des associations plus fortes avec les adénomes proximaux qu'avec les adénomes distaux (42;130). Cependant, la majorité des études sur les adénomes se sont basées sur des populations ayant bénéficié d'une sigmoïdoscopie et non d'une coloscopie, ne permettant pas ainsi le diagnostic des adénomes du côlon droit et donc d'en analyser des potentiels facteurs de risque spécifiques. D'autres études prospectives sont donc nécessaires pour préciser les associations avec les adénomes du côlon droit.

Comme avec l'IMC, le poids était associé à une augmentation de risque d'adénomes. En dehors du poids ou de l'IMC en eux-mêmes, des variations de poids et notamment des prises de poids ont été associées à une augmentation de risque d'adénomes (114;116;117;120;157) ou de cancers (151-155;158).

Cependant, la définition de la prise de poids était très variable selon les études, rendant la comparaison difficile : certaines études se basaient sur une mesure prospective du poids, d'autres sur des recueils rétrospectifs pour des mesures concernant parfois l'IMC à 18 ans. La période sur laquelle la prise de poids était considérée était également assez variable : elle pouvait concerner une variation de poids sur 5 à 10 avant l'étude, comme une variation de poids sur toute la vie adulte (de 18 ans au moment de l'étude). Nous avons choisi une approche prospective, en utilisant des variables dépendantes du temps et en étudiant à la fois l'effet de la prise de poids (ou éventuellement de la perte de poids) mais aussi l'effet de fluctuations éventuelles de poids, qui, à notre connaissance, n'avaient encore jamais été étudiées. Nos résultats étaient en faveur d'une association entre risque d'adénome et prise de poids globale, en accord avec les résultats de précédentes études, tandis qu'il n'existait pas d'association avec les variations de poids autour d'un poids stable (effet « yoyo »). Ces résultats devront être confirmés dans d'autres études.

#### **4.2. Type d'obésité**

Le tour de taille est considéré comme un meilleur marqueur de l'obésité viscérale que l'IMC (266;267) ; c'est ce type d'obésité plutôt que l'obésité gynoïde qui est suspectée d'être la plus délétère pour l'organisme (Partie I : 3.1.). L'association positive entre tour de taille et risque de tumeurs colorectales bénignes et malignes que nous avons mise en évidence est cohérente avec la majorité des études déjà publiées sur les cancers (108;110;111) ou les adénomes (114;126;132;133), même si certaines n'ont pas observé d'association (42;43;117;123;131). Cependant, la corrélation élevée entre l'IMC et le tour de taille dans notre population ( $r = 0,78$ ), plus élevée que dans d'autres populations comparables (114), incite à être prudents vis-à-vis de l'interprétation des résultats plus marqués du tour de taille par rapport à l'IMC. D'autre part, nos résultats sont également en accord avec la majorité des études qui n'ont pas trouvé d'association entre le ratio tour de taille / tour de hanches et le risque d'adénomes (Partie I : 3.2.). Ces résultats sont aussi cohérents avec deux études ayant montré, que ce ratio serait le reflet à la fois des niveaux de masse grasse et musculaire (266) et qu'il prédit moins bien le niveau de masse grasse abdominale que le tour de taille (267).

#### **4.3. Anthropométrie au cours de la vie**

Les données de la littérature sur les relations entre l'anthropométrie à différents âges de la vie et le risque de tumeurs colorectales étaient plus limitées que pour l'IMC, bien que divers arguments laissent penser que des événements précoces pourraient avoir une influence sur la cancérogénèse colorectale (Partie I : 3.3.).

Nous avons mis en évidence une association positive entre le poids et la taille de naissance et le risque d'adénomes et de cancers colorectaux. Seules trois études ont déjà été publiées à ce sujet (140-142). Celles-ci ne concernaient que les cancers et les résultats étaient contradictoires (Partie I : 3.3.) : une relation en J, l'absence d'association ou une association positive significative avec les petits poids de naissances. Nos résultats indiquant une tendance significative d'augmentation du risque de cancers colorectaux avec un poids de naissance croissant sont donc divergents de ceux des études précédentes. Cependant, ils sont cohérents avec les résultats obtenus sur les adénomes, ce qui n'avait jamais été publié jusqu'alors. Des études complémentaires sont cependant nécessaires, le nombre d'études disponibles étant trop limitées pour en tirer des conclusions.

De même seules quelques études ont été publiées sur les associations entre anthropométrie dans l'enfance ou chez le jeune adulte et risque de cancer colorectal. Une seule a porté sur

l'anthropométrie durant l'enfance ; elle n'a pas mis en évidence d'association significative (143). Les études sur les mesures de l'anthropométrie chez l'adolescent ou le jeune adulte (144-150) ont mené à des résultats discordants. Seules deux études ont mesuré l'association entre l'IMC à 18 ans et le risque d'adénomes (114;116) et ont mis en évidence une augmentation de risque associée à un IMC élevé chez le jeune adulte. Nous n'avons en revanche pas mis en évidence d'association entre un IMC élevé à 20-25 ans avec une augmentation de risque d'adénomes. Au contraire, nous avons observé une association inverse significative entre une corpulence élevée durant l'enfance et l'adolescence et le risque d'adénomes du rectum, ce qu'aucune étude n'a rapporté. Cependant, comme les études déjà publiées ne prenaient pas en compte la localisation des tumeurs, il est difficile de leur comparer notre résultat.

#### **4.4. La taille et ses composantes**

Une taille adulte élevée a été associée à une augmentation convaincante de risque de cancer colorectal, et une explication de cet effet repose sur l'hypothèse d'un rôle des facteurs de croissance chez l'enfant plutôt que de la taille elle-même sur les stades précoces de la cancérogénèse colorectale (39). En revanche, les associations sont moins convaincantes sur les adénomes que sur les cancers (Partie I : 3.5.). Nos résultats d'une absence d'association (sauf sur les adénomes du côlon droit) sont donc cohérents avec la littérature sur les adénomes. Cependant, la proportion de femmes de grande taille est assez restreinte dans notre population (le seuil du quartile supérieur est à 165,5 cm), ce qui a peut-être limité notre capacité à observer une association, qui existerait pour des tailles plus élevées.

D'autre part, les composantes de la taille (taille assise et longueur des jambes), qui reflètent en partie les conditions et la rapidité de croissance à différents moments de l'enfance et de l'adolescence (Partie I : 3.5.), permettent de tester l'hypothèse de l'influence de facteurs précoces au cours de la vie sur la cancérogénèse colorectale. Seules trois études avaient été publiées précédemment sur le lien entre les composantes de la taille et le risque de cancer colorectal, et s'appuyaient sur des mesures effectuées à l'âge adulte (165;166) mais aussi dans l'enfance (167). Aucune n'avait permis de mettre en évidence une association significative. Ainsi, l'absence d'association sur les cancers dans notre population est cohérente avec ces études déjà publiées. D'autre part, nous sommes les premiers à avoir mené des analyses sur les adénomes et une association positive observée entre la taille assise et le risque d'adénomes, notamment du côlon droit, sera à confirmer dans des études postérieures.

#### **4.5. Stades de la cancérogénèse**

Les études ayant exploré les associations entre anthropométrie et risque d'adénomes colorectaux en fonction de leurs caractéristiques histologiques ou de leur taille (et donc de leur place dans la séquence adénome-cancer) sont assez peu nombreuses, et concernent essentiellement l'IMC. On peut distinguer deux groupes d'études : les plus anciennes qui ont mis en évidence des associations plus fortes sur le risque de gros adénomes que de petits adénomes (114-116;121;124) et les plus récentes, qui n'ont pas trouvé de différence entre les associations sur les adénomes non avancés et avancés (117;118;130;131). Nos résultats d'une absence de différence entre les adénomes non avancés et avancés sont donc cohérents avec ceux des études récentes. L'absence d'association sur les cancers est aussi cohérente avec ces résultats et témoignerait d'un effet possible de l'anthropométrie sur des stades précoces de la cancérogénèse colorectale. Cependant, comme l'association entre la corpulence et le risque de cancer colorectal a été jugée convaincante dans la littérature, il est aussi possible que notre population ne compte pas suffisamment de cas de cancers pour avoir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence des associations significatives dans certaines analyses par sous-groupes.

#### **4.6. Explications mécanistiques**

Comme déjà présenté en introduction générale (Partie I : 3.6.), deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer l'association positive entre une forte corpulence à l'âge adulte et le risque de tumeurs colorectales. La première repose sur un effet de l'insuline, soit par un effet anti-apoptotique et mitogène direct de l'insuline sur la croissance tumorale, soit un effet indirect via l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) (168;170), qui inhiberait l'apoptose et stimulerait la prolifération cellulaire. La deuxième hypothèse fait intervenir une inflammation chronique de bas grade, favorisée par l'obésité. Ces deux hypothèses ne sont pas indépendantes puisque les adipocytes et les macrophages du tissu adipeux secrètent plusieurs molécules pro-inflammatoires (170) qui peuvent induire la résistance à l'insuline (168;170). Cependant, c'est l'hypothèse de la résistance à l'insuline qui est la plus cohérente pour expliquer aussi les associations observées avec le poids de naissance. En effet, une augmentation de la résistance à l'insuline a été décrite pour des enfants nés avec un poids de naissance faible ou élevé par rapport à un poids médian (268).

Nous n'avons pas d'hypothèse claire permettant d'expliquer les différences observées selon les sites des tumeurs, et notamment la restriction des associations observées avec une

corpulence élevée aux adénomes du côlon gauche. Cependant, les différences anatomiques, embryologiques des différents sites (269), ou encore les différentes voies de carcinogénèse colorectale envisagées (18) sont des arguments en faveur d'une étiologie différente selon la localisation des tumeurs. Nos résultats permettraient donc d'enrichir les connaissances actuelles sur les potentiels facteurs de risque spécifiques de certaines localisations.

Les associations entre taille adulte élevée et risque de tumeurs colorectales seraient également expliquées par les IGF-1, qui ont un effet sur la croissance dans l'enfance (Partie I : 3.6.). Il paraîtrait logique que les IGF-1 expliquent alors aussi les relations trouvées entre les composantes de la taille et le risque d'adénomes, mais peu d'études sont disponibles. Cependant, si aucune étude sur des taux d'IGF-1 mesurés à l'âge adulte n'ont montré d'association avec les composantes de la taille (174;175), des taux élevés mesurés dans l'enfance ont été associés uniquement à la taille du tronc chez les filles (176). Nos résultats montrant une association entre taille assise et risque d'adénomes du côlon droit suggèrent donc un rôle possible de l'IGF-1 durant l'enfance sur l'initiation de la cancérogénèse du côlon droit.

Enfin, l'association entre silhouette corpulente dans l'enfance et diminution de risque d'adénomes du rectum suggère un potentiel effet des hormones stéroïdes sur la physiologie du rectum. En effet, le tissu adipeux a été décrit comme un organe endocrine et impliqué dans la production des hormones stéroïdes (270). D'autre part les hormones sexuelles (notamment les contraceptifs oraux ou les THM) ont été associées à une diminution de risque de tumeurs colorectales, et essentiellement de tumeurs rectales dans une étude récente (203). Enfin, bien que des études n'aient pas observé d'association entre l'estradiol et l'IMC chez des adolescentes (271) ou des jeunes filles prépubertaires (272), une diminution marquée des taux d'estradiol a été décrite chez des adolescentes obèses après une perte de poids importante (273).

#### **4.7. Forces et limites de l'étude**

Les forces de notre étude reposent sur son caractère prospectif, sa large population, un suivi assez long avec une mise à jour tous les deux ans de l'état de santé et des expositions, permettant un ajustement sur de multiples facteurs.

Pour les analyses sur les adénomes, nous avons exclu les participantes ayant un adénome ou un cancer prévalent, un polype hyperplasique ou de nature indéterminé prévalent ou incident

pour plusieurs raisons : la possibilité d'un changement des habitudes alimentaires ou de mode de vie après un premier diagnostic de tumeurs, une moins grande assurance dans la qualité et l'homogénéité des comptes-rendus histologiques anciens que récents, et une probable différence d'étiologie entre les adénomes incidents et les adénomes récurrents. De plus, nous avons limité les biais de classement non différentiels en confirmant par comptes-rendus histologiques tous les cas ainsi que par l'inclusion de patients n'ayant jamais eu de polype comme non-cas. Enfin, grâce à l'obtention des comptes-rendus histologiques et de coloscopie, nous disposons d'informations détaillées nous permettant d'effectuer les analyses par sous-groupes. En ce qui concerne les cancers, nous avons validé 97% des cas inclus dans les analyses, permettant aussi d'effectuer les analyses par sous-groupes.

Cependant, notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, concernant les adénomes, comme dans la grande majorité des études de la littérature, nous avons étudié le diagnostic du premier adénome plutôt que l'incidence en elle-même. En effet, les adénomes étant généralement asymptomatiques, la formation de ces derniers peut avoir lieu plusieurs années avant leur diagnostic. Pour éviter ce problème, il serait nécessaire de disposer d'une large population ayant bénéficié d'une coloscopie complète normale à l'inclusion, suivie par la suite régulièrement par coloscopies. Ainsi, l'étude de l'incidence des adénomes paraît difficilement réalisable.

Afin d'éviter un biais de classement, nous avons restreint notre population pour les analyses sur les adénomes aux femmes ayant déclaré au moins une fois une coloscopie durant le suivi. Une étude de validation a montré que l'auto-déclaration des coloscopies était fiable (Partie II : 2.3.). Nous avons comparé les caractéristiques des participantes incluses pour les analyses sur les adénomes à celles des autres participantes d'E3N âgées de plus de 50 ans, mais n'ayant jamais bénéficié d'une coloscopie. Toutes les caractéristiques étaient similaires, sauf les antécédents de cancer colorectal au premier degré qui étaient beaucoup plus fréquents dans notre population d'analyses sur les adénomes que dans le reste de la cohorte. D'autre part, la fin de suivi pour l'étude sur les adénomes était antérieure à la mise en place du dépistage organisé. Ainsi les indications pour coloscopie complète avant la mise en place du dépistage et donc au moment de l'étude sur les adénomes correspondaient surtout aux douleurs abdominales ou aux antécédents familiaux de cancer colorectal.

Le ratio cas / non-cas de 8,8 dans notre population est plus faible que celui observé dans d'autres populations (13,5 dans une population allemande (42) et 22,1 dans une étude

française évaluant l'efficacité de la phase pilote du dépistage organisé (274)), mais il est cohérent avec les résultats d'une étude suggérant que les coloscopies réalisées sur indications de symptômes digestifs ont une efficacité assez faible en termes de détection de tumeurs (275).

Le niveau d'éducation élevé des femmes incluses dans la cohorte pourrait donner lieu à un recours à des consultations en gastroentérologie et à une prescription de coloscopies pour des symptômes mineurs plus fréquents que dans la population générale. Nos résultats ne sont donc pas directement extrapolables à la population générale.

Une autre limite importante tient dans l'auto-déclaration des variables anthropométriques étudiées. Comme déjà présenté (Partie II : 2.1.), une étude de validation a été menée sur un échantillon de femmes de la cohorte et la majorité des variables utilisées peuvent être considérées comme fiables (247). Pour les variables de naissance, nous n'avons pas pu mener d'étude de validation dans notre propre population, mais la concordance entre des valeurs auto-rapportées et des données des registres a été jugée correcte chez des femmes blanches américaines avec un niveau d'éducation élevé (248). En ce qui concerne les variables de prise de poids ou de fluctuations de poids moyennes annuelles, nous n'avons pu considérer que des changements effectués sur une période de temps assez longue puisque nous ne disposons des actualisations du poids qu'à chaque questionnaire, soit environ tous les 2 à 3 ans. Ainsi, nous n'avons pas pu prendre en compte des variations saisonnières (par exemple les régimes à l'approche de l'été), et il est possible que les associations observées avec les fluctuations de poids soient sous-estimées. Enfin, concernant les silhouettes aux différents âges, leur utilisation a été validée pour l'âge adulte (247), ce qui n'a pas été possible pour les mesures dans l'enfance. Cependant, il semble que le recueil rétrospectif, vers 50 ans, d'une silhouette que l'on pouvait avoir à 8 ans serait plus facile que le recueil d'un poids et d'une taille précis.

Enfin, nous avons effectué un grand nombre de tests statistiques, il n'est donc pas à exclure que certaines associations observées soient dues au hasard, et nos résultats sur les facteurs anthropométriques dans l'enfance notamment, devront donc être confirmés par d'autres études

#### **4.8. Conclusions**

Nous avons mis en évidence que l'obésité, essentiellement abdominale, et la prise de poids sont associées à des phases précoces de la cancérogénèse, et ce essentiellement sur les adénomes du côlon gauche. Nos résultats s'ajoutent donc aux arguments en faveur du maintien du poids pour la prévention de diverses maladies et notamment du cancer colorectal. De plus nous avons mis en évidence que des événements précoces au cours de la vie pourraient avoir un rôle sur la carcinogénèse colorectale. Cependant, ces résultats n'ayant encore jamais été décrits dans d'autres études, ils nécessiteront d'être reproduits dans d'autres populations. Enfin, pour les adénomes, nous avons presque systématiquement mis en évidence des associations différentes selon leur localisation le long du cadre colorectal (côlon droit, côlon gauche et rectum). Ces résultats s'ajoutent aux récents travaux moléculaires proposant non pas une mais plusieurs voies de cancérogénèse colorectale selon le type histologique des tumeurs et leur localisation. Ceci suggère donc que les tumeurs du côlon droit, du côlon gauche et du rectum pourraient avoir des étiologies et des facteurs de risque au moins partiellement différents et devraient de ce fait être plus systématiquement analysés séparément dans les études ultérieures.

## **PARTIE IV. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES**

---

### **1. Introduction**

Bien que le cancer colorectal ne soit pas considéré comme un cancer hormono-dépendant au même titre que le cancer du sein, les hormones sexuelles pourraient jouer un rôle dans son étiologie (Partie I : 4.). C'est à partir de cette hypothèse que les premières études sur la relation entre l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause (THM) et le risque de cancer colorectal ont été menées. Les premières méta-analyses ont conclu à une association inverse entre prise de THM et risque de cancer colorectal (196-198), notamment pour une utilisation en cours et sur une durée assez longue. Les études d'observation plus récentes se sont attachées à préciser ces résultats selon la formulation des THM ou la voie d'administration des estrogènes. Deux méta-analyses récentes ont synthétisé les informations disponibles sur la relation entre type de THM utilisé et risque de cancer colorectal, et ont conclu à des associations similaires entre risque de cancer colorectal et utilisation d'estrogènes seuls ou d'estrogènes combinés à des progestatifs (208;216). Seules cinq études ont pris en compte la voie d'administration, orale ou transdermique, des estrogènes, et leurs résultats ne sont pas homogènes (205;210;214;217;218).

Parallèlement, l'essai WHI a mis en évidence une diminution de risque de cancer colorectal associée à la prise d'estrogènes combinés équins (CEE) combinés à de l'acétate de méthoxyprogestérone (MPA) (220) mais pas de lien entre la prise de CEE seuls et le risque de cancer colorectal (221). Cependant, ces études, initialement prévues pour étudier le risque de maladies cardio-vasculaires, s'appuyaient sur peu de cas de cancer colorectal. D'autre part, une étude de cohorte (212) sur des populations assez similaires à celles des femmes incluses dans l'essai WHI et l'évaluation a observé des résultats discordants avec ceux de l'essai en lui-même, avec une association positive non significative avec l'utilisation de CEE + MPA et une association inverse non significative avec l'utilisation de CEE seuls (Partie I : 4.2.).

Concernant les adénomes, beaucoup moins d'études ont été publiées et si les résultats sont globalement similaires à ceux décrits pour les cancers, les données sont insuffisantes pour pouvoir apprécier l'effet des caractéristiques de la prise de THM sur le risque d'adénome colorectal (formulation et voie d'administration des estrogènes notamment) (Partie I : 4.2.). Des études complémentaires sont donc nécessaires.

Enfin, les THM ont fait l'objet de modifications des recommandations de prescription après la publication des résultats de l'essai WHI, notamment sur l'augmentation de risque de maladies cardio-vasculaires et de cancers du sein liée à l'utilisation de CEE + MPA. Or, cet essai, ainsi que la majorité des études d'observation ont été menées sur des populations nord-américaines, pour lesquelles les prescriptions sont assez différentes de celles de la France (Partie I : 4.1.). Des études similaires ont été menées dans la cohorte d'E3N sur le risque de cancer du sein. Elles ont notamment mis en évidence une hétérogénéité dans l'association entre THM et risque de cancer du sein, avec une absence d'associations avec types de THM utilisés en France mais peu utilisés à l'étranger (189).

A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée en France sur le lien entre THM et risque de tumeurs colorectales. Des données dans le contexte français seraient donc nécessaires pour estimer l'effet des formulations de THM spécifiquement françaises sur le risque de tumeurs colorectales.

## **2. Méthodes**

### **2.1. Populations d'analyses**

#### **a. Adénomes**

La date de début de suivi correspondait à la date de réponse au troisième questionnaire si les femmes étaient déjà ménopausées à cette date ou à la date de réponse au premier questionnaire rempli après leur ménopause, si elle était ultérieure. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'au premier événement parmi : la date de diagnostic d'adénome, la date de dernière réponse à un questionnaire avec déclaration de coloscopie normale comme définie ci-dessus, ou juillet 2002 (la date de point qui correspond à l'envoi du 7<sup>ème</sup> questionnaire).

Nous avons effectué les exclusions comme détaillées dans la Partie II (4.1). A partir des 74531 femmes ayant répondu au questionnaire d'inclusion, nous avons exclu les femmes n'ayant pas répondu à la partie médicale de ce questionnaire (n = 82), les femmes avec cancer prévalent à l'inclusion (n = 4654), un suivi nul (n = 810) et celles sans coloscopie au cours du suivi (n = 47713). Parmi les femmes restantes, nous avons exclu les femmes avec un diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (n = 199), une colectomie (n = 9), une polypose adénomateuse familiale (n = 1), un adénome ou polype prévalent à l'inclusion

(n = 2010), un polype hyperplasique comme premier diagnostic (n = 855), ou une déclaration de polype qui n'a pu être confirmée (n = 550).

De plus, nous avons exclu 4000 femmes qui n'étaient pas encore ménopausées à la fin du suivi, ainsi que 246 femmes n'ayant pas répondu au 2<sup>ème</sup> questionnaire<sup>1</sup> alors qu'elles étaient déjà ménopausées. Ainsi nous disposons de 13402 femmes, dont 1109 ont développé un adénome au cours du suivi.

b. Cancers

De même que pour les analyses sur l'anthropométrie, pour les cancers, afin de garder suffisamment de puissance pour pouvoir étudier les associations selon la localisation, nous avons choisi de ne pas ajuster nos modèles sur les variables alimentaires, nous permettant ainsi de commencer le suivi dès le deuxième questionnaire (car les données sur les THM sont disponibles à partir de ce questionnaire).

La date de début de suivi correspondait à la date de réponse au deuxième questionnaire si les femmes étaient déjà ménopausées à cette date ou à la date de réponse au premier questionnaire rempli après leur ménopause, si elle était ultérieure. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'à la date de diagnostic de tout type de cancer (sauf les cancers colorectaux in situ et les carcinomes baso-cellulaires) ou au premier événement parmi : la date de dernière réponse à un questionnaire, ou juin 2008 (la date de point qui correspond à l'envoi du 9<sup>ème</sup> questionnaire).

Parmi les femmes ménopausées au 8<sup>ème</sup> questionnaire (n = 92764), nous avons exclu celles sans suivi (n = 6018), celles ayant eu un cancer autre qu'un adénocarcinome colorectal in situ ou qu'un carcinome basocellulaire avant le début du suivi (n = 6401) et celles qui n'ont pas répondu au premier questionnaire sur les THM alors qu'elles étaient déjà ménopausées (n = 2970). Nous avons donc considéré 77375 femmes pour analyses, dont 525 ont développé un cancer colorectal au cours du suivi.

---

<sup>1</sup> Questionnaire initial sur les THM qui comporte des questions sur l'utilisation passée également

## **2.2. Analyses statistiques**

Nous avons estimé les associations (RR et leur intervalle de confiance à 95%) entre la prise de traitements hormonaux de la ménopause et le risque de tumeurs colorectales à l'aide d'un modèle de Cox, avec l'âge en échelle de temps (Partie II : 5.2.). La prise de traitements hormonaux de la ménopause a été analysée en dépendant du temps de manière prospective, en utilisant les informations recueillies au questionnaire  $n$  pour classer les femmes entre les questionnaires  $n$  et  $n + 1$ . Si une femme n'avait pas répondu au questionnaire  $n$ , l'exposition aux THM était alors considérée comme manquante jusqu'à la réponse au questionnaire suivant.

Nous avons considéré l'utilisation des THM selon les modalités suivantes :

- la récence d'utilisation : ont été considérées comme utilisatrices en cours les participantes en cours de traitements ou ayant arrêté depuis moins de trois mois
- le type de THM utilisé : estrogènes seuls (presque exclusivement de l'estradiol), estrogènes associés à des progestatifs, estrogènes à faible potentiel (composés estriol oraux ou estrogènes faiblement dosés administrés par voie vaginale) ou d'autres molécules (androgènes à action estrogénique, tibolone, ou THM administrés par voie intramusculaire)
- la voie d'administration des estrogènes : orale ou transdermique
- le type de progestatif éventuellement associé aux estrogènes : aucun, progestérone micronisée, dérivés de la progestérone (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone acétate de nomégestrol, médrogestone, promégestone et autres dérivés de la progestérone) ou dérivés de la testostérone (acétate de noréthistérone and autres dérivés de la testostérone).

Certaines femmes ayant pu changer de traitement au cours du temps, les estimations des RR selon les types de THM utilisés prennent en compte tous les types de traitements utilisés au cours de la vie ; une femme peut donc contribuer à plusieurs catégories de type de THM. Nous avons fait ce choix pour optimiser la puissance statistique des analyses par sous-groupes, après avoir vérifié que les résultats n'étaient pas différents selon la récence d'utilisation (voir Partie IV : 3.2.).

Les modèles ont été ajustés sur l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'études, et l'indice de masse

corporelle. Parmi ces variables d'ajustement, seul le niveau d'études n'a pas été inclus en dépendant du temps (et également l'activité physique pour les cancers, que nous avons prise en Q1 et ne pouvions alors pas utiliser en dépendant du temps (Partie II : 2.4.c.)

Nous avons testé les tendances linéaires de durée d'utilisation en utilisant une variable continue de durée d'utilisation, sans prendre en compte les non utilisatrices pour cette analyse. Nous avons également testé l'hétérogénéité des associations obtenues entre adénomes avancés et non avancés et selon la localisation des tumeurs (Partie II : 5.2.). D'autre part, nous avons testé l'effet de variables d'ajustement additionnelles : la prise de contraceptifs oraux, l'utilisation de progestatifs seuls avant la ménopause et l'âge à la ménopause. Nous avons également testé l'effet potentiel des variables suivantes : les antécédents personnels d'hystérectomie, la période ( $< 2002$ ,  $\geq 2002$ , correspondant à peu près aux deux premières phases de la mise en place du dépistage organisé du cancer colorectal en France), la recherche de sang dans les selles, les troubles du transit intestinal et les antécédents personnels d'hémorroïdes. Nous avons également vérifié dans des analyses préliminaires que l'ajustement sur les facteurs alimentaires (consommation d'énergie hors alcool, alcool, calcium, vitamine D, folates et fibres) ne jouaient pas le rôle de facteurs de confusion. Nous avons enfin testé diverses interactions potentielles entre l'utilisation des THM et l'IMC, les antécédents familiaux de cancer colorectal, l'activité physique et les antécédents personnels de coloscopie.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Description des populations d'étude selon l'utilisation des THM**

Les caractéristiques à l'inclusion des populations d'études sur les adénomes et les cancers sont présentées dans le Tableau 21.

**Tableau 21 : Caractéristiques à l'inclusion des populations sur d'étude d'adénomes et de cancers selon l'utilisation de THM en fin de suivi**

	Etude adénomes (1993-2002)					Etude cancers (1992-2008)				
	Total	Utilisation de THM		Type de THM		Total	Utilisation de THM		Type de THM	
		Non utilisatrice <sup>a</sup>	Utilisatrice <sup>a</sup>	Estrogènes seuls	Estrogènes + progestatifs		Non utilisatrice <sup>a</sup>	Utilisatrice <sup>a</sup>	Estrogènes seuls	Estrogènes + progestatifs
Nombre	13402	3455	9502	2347	8115	77375	19271	51121	13140	43909
Nombre de cas	1109	303	782	227	643	525	173	309	66	264
Age en début de suivi (années), moy (ET)	56,0 (5,3)	57,6 (5,9)	55,4 (5,0)	56,3 (5,3)	54,9 (4,6)	54,8 (4,5)	56,7 (4,7)	54,0 (4,2)	54,4 (4,6)	53,7 (3,9)
Age à la ménopause (années), moy (ET)	49,8 (3,9)	50,2 (4,0)	49,7 (3,8)	48,8 (4,5)	49,8 (3,7)	50,5 (3,8)	51,3 (3,9)	50,3 (3,7)	49,3 (4,3)	50,3 (3,5)
Utilisation de progestatifs seuls avant la ménopause, n (%)	5669 (42,3)	1060 (30,7)	4444 (46,8)	1031 (43,9)	3933 (48,5)	32027 (41,4)	5756 (29,9)	23975 (46,9)	5867 (44,7)	21206 (48,3)
Utilisation de contraceptifs oraux avant la ménopause, n (%)	7275 (54,3)	1469 (42,5)	5557 (58,5)	1249 (53,2)	5001 (61,6)	46241 (59,8)	9392 (48,7)	32774 (64,1)	7669 (58,4)	29147 (66,4)
Activité physique totale (METs/sem), n (%)	41,4 (27,4)	42,9 (28,8)	40,9 (26,9)	41,5 (29,0)	40,2 (26,0)	41,6 (27,1)	43,7 (28,9)	40,7 (26,3)	41,3 (27,1)	40,3 (25,8)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	23,1 (3,3)	23,7 (3,9)	22,8 (3,0)	23,0 (3,0)	22,7 (3,0)	23,3 (3,5)	24,0 (4,1)	22,9 (3,1)	23,0 (3,2)	22,8 (3,1)
Statut tabagique, n (%)										
non fumeuse	7384 (55,1)	2024 (58,6)	5123 (53,9)	1250 (53,3)	4333 (53,4)	41644 (53,8)	11078 (57,5)	26848 (52,5)	7076 (53,9)	22848 (52,0)
ex fumeuse	4525 (33,8)	1083 (31,4)	3299 (34,7)	827 (35,2)	2842 (35,0)	26125 (33,8)	6142 (31,9)	17898 (35,0)	4570 (34,8)	15390 (35,1)
fumeuse actuelle	1493 (11,1)	348 (10,1)	1080 (11,4)	270 (11,5)	940 (11,6)	9606 (12,4)	2051 (10,6)	6375 (12,5)	1494 (11,4)	5671 (12,9)
Niveau d'éducation, n (%)										
<Bac	1663 (12,4)	563 (16,3)	1040 (11,0)	280 (11,9)	861 (10,6)	9788 (12,7)	2994 (15,5)	5545 (10,9)	1617 (12,3)	4566 (10,4)
Bac - Bac+2	7327 (54,7)	1836 (53,1)	5260 (55,4)	1324 (56,4)	4457 (54,9)	40865 (52,8)	10080 (52,3)	27262 (53,3)	7287 (55,5)	23328 (53,1)
>Bac+2	4412 (32,9)	1056 (30,6)	3202 (33,7)	743 (31,7)	2797 (34,5)	26722 (34,5)	6197 (32,2)	18314 (35,8)	4236 (32,2)	16015 (36,5)
Antécédent personnel de coloscopie, n (%)	-	-	-	-	-	20536 (26,5)	4664 (24,2)	14007 (27,4)	3824 (29,1)	11828 (26,9)
Antécédents familiaux de cancer colorectal, n (%)	2139 (16,0)	554 (16,0)	1531 (16,1)	366 (15,6)	1315 (16,2)	7064 (9,1)	1809 (9,4)	4595 (8,9)	1205 (9,2)	3889 (8,9)

<sup>a</sup> A la fin du suivi, 445 femmes et 6983 femmes avaient un statut manquant vis-à-vis des THM pour l'étude sur adénomes et cancers respectivement

La population d'étude sur les adénomes a été suivie durant 70799 personnes-années (médiane = 5,3 ans, écart-type = 2,5 ans), et 1109 cas ont été diagnostiqués au cours du suivi. Parmi les cas, 813 femmes ont développé un adénome dans le côlon seulement (279 dans le côlon droit exclusivement, 492 dans le côlon gauche exclusivement et 42 à la fois dans le côlon droit et le côlon gauche), 204 dans le rectum seulement, et 54 dans le côlon et le rectum. Nous n'avons pas obtenu le site de la tumeur pour 38 cas. Parmi les 1109 cas, 482 femmes (43%) avaient été diagnostiquées d'au moins un adénome avancé. L'étude sur les cancers était basée sur le suivi de 874 906 personnes-années (médiane = 11,3 ans, écart-type = 4,6 ans) pendant lesquelles 525 cas ont été diagnostiqués. Parmi les cas, 328 cancers étaient localisés dans le côlon (152 dans le côlon droit et 176 dans le côlon gauche), 178 dans le rectum, alors que le site de la tumeur n'a pu être déterminé pour 19 femmes.

Par rapport aux femmes de la population d'étude sur les cancers, les femmes de l'étude sur les adénomes étaient légèrement plus jeunes à la ménopause (moyenne = 49,8 par rapport à 50,5 ans à la ménopause pour les études adénomes et cancers respectivement), plus âgées à l'inclusion et avaient plus souvent un antécédent familial de cancer colorectal à l'inclusion (16,0% versus 9,1% pour les études adénomes et cancers respectivement).

Dans les deux populations, par rapport aux non-utilisatrices, les utilisatrices de THM avaient utilisé plus de contraceptifs oraux ou de progestatifs seuls avant la ménopause, pratiquaient moins d'activité physique, avaient un IMC plus faible, étaient plus souvent fumeuses et avaient un niveau d'éducation plus élevé à l'inclusion. Par rapport aux utilisatrices d'estrogènes combinés à des progestatifs, les utilisatrices d'estrogènes seuls étaient plus âgées à l'inclusion, plus jeunes à la ménopause, avaient moins souvent utilisé de contraceptifs oraux ou de progestatifs seuls avant la ménopause et avaient un niveau d'études moins élevé. De plus, dans la population d'étude sur les cancers, les femmes prenant des THM étaient plus nombreuses à déjà avoir eu une coloscopie à l'inclusion que les non-utilisatrices. Les antécédents personnels de coloscopie étaient également plus fréquents chez les utilisatrices d'estrogènes seuls que chez les utilisatrices d'estrogènes combinés aux progestatifs.

### 3.2. Utilisation de THM et risque tumeurs colorectales selon la filiation adénome-cancer

Les associations entre l'utilisation de THM et le risque de développer un adénome ou un cancer sont présentées dans le Tableau 22. L'utilisation d'un THM au moins une fois au cours de sa vie n'était pas associée significativement au risque d'adénome ou de cancer (RR = 1,13 ; IC 95% = 0,99-1,29 et RR = 0,86 ; IC 95% = 0,71-1,04 pour les adénomes et les cancers respectivement). En revanche, nous avons mis en évidence une augmentation de risque significative sur les adénomes non avancés (RR = 1,21 ; IC 95% = 1,00-1,45), alors qu'il n'y avait aucune association sur les adénomes avancés (RR = 1,04 ; IC 95% = 0,85-1,28). Cependant, l'hétérogénéité entre ces deux associations n'était pas significative ( $P = 0,30$ ).

Pour les adénomes comme pour les cancers, les associations observées étaient similaires avec une utilisation en cours ou passée ( $P_{\text{homogénéité sur la récence}} = 0,46$  et  $0,70$  pour les adénomes et les cancers respectivement). Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'association entre la durée d'utilisation des THM et le risque de tumeur colorectal bénigne ou maligne ( $P_{\text{tendance}} = 0,66$  pour les adénomes et les cancers). L'association entre la durée d'utilisation et le risque de cancer était plutôt de type « forme en U », avec un risque relatif de 0,65 (IC 95% = 0,48-0,86) pour des durées d'utilisation comprises entre 5 et 10 ans, alors que les associations étaient moins fortes pour des durées plus courtes ou plus longues (RR = 1,04 ; IC 95% = 0,77-1,41; RR = 0,85 ; IC 95% = 0,63-1,15 et RR = 1,01 ; IC 95% = 0,79-1,30 pour des durées inférieures à 2 ans, comprises entre 2 et 5 ans et supérieures à 10 ans respectivement), par rapport aux non-utilisatrices. Nous n'avons pas observé d'association entre la durée d'utilisation des THM et le risque d'adénomes.

**Tableau 22 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés à l'utilisation des THM (1993-2002, n = 13402 pour les adénomes ; 1992-2008, n = 77375 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers					
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Utilisation de THM																		
Non	19820	303	1,00	référence	1,00	référence	160	1,00	référence	143	1,00	référence	243321	173	1,00	référence	1,00	référence
Oui	47965	782	1,10	0,97-1,26	1,13	0,99-1,29	451	1,21	1,00-1,45	331	1,04	0,85-1,28	547289	309	0,86	0,71-1,04	0,86	0,71-1,04
Récence d'utilisation																		
Jamais	19820	303	1,00	référence	1,00	référence	160	1,00	référence	143	1,00	référence	243321	173	1,00	référence	1,00	référence
Utilisation passée	12490	230	1,15	0,97-1,37	1,18	0,99-1,40	129	1,26	1,00-1,59	101	1,09	0,84-1,41	183218	128	0,88	0,70-1,11	0,89	0,71-1,12
Utilisation en cours	35446	552	1,09	0,94-1,25	1,11	0,96-1,28	322	1,19	0,97-1,44	230	1,02	0,82-1,27	359093	181	0,85	0,68-1,05	0,85	0,68-1,05
Durée d'utilisation (toute utilisation), années																		
Jamais	19820	303	1,00	référence	1,00	référence	160	1,00	référence	143	1,00	référence	243321	173	1,00	référence	1,00	référence
≤ 2	13686	200	1,14	0,95-1,37	1,17	0,97-1,40	123	1,29	1,01-1,64	77	1,02	0,77-1,36	116159	60	1,04	0,77-1,40	1,04	0,77-1,41
2-5	13207	197	1,08	0,90-1,30	1,1	0,92-1,33	119	1,20	0,94-1,54	78	0,98	0,74-1,31	131500	60	0,85	0,63-1,15	0,85	0,63-1,15
5-10	12457	217	1,10	0,92-1,31	1,12	0,94-1,35	115	1,11	0,87-1,42	102	1,14	0,87-1,48	165128	73	0,65	0,48-0,85	0,65	0,49-0,86
>10	5746	111	1,06	0,85-1,33	1,09	0,87-1,36	63	1,21	0,90-1,61	48	0,96	0,69-1,34	108281	102	1,01	0,79-1,30	1,01	0,79-1,30
<i>P</i> tendance			0,69		0,66			0,98			0,51				0,72		0,66	

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; THM : traitements hormonaux de la ménopause.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,30 ; 0,42 ; 0,33 et 0,61 pour l'utilisation globale, l'utilisation passée, l'utilisation en cours et la durée d'utilisation respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> utilisation passée vs. utilisation en cours : 0,46 ; 0,58 ; 0,61 et 0,70 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

Valeurs manquantes : pour les adénomes : n = 445, 2, 483 pour toute utilisation, pour la récence et la durée respectivement ; pour les cancers : n = 6983, 37, 1673 pour toute utilisation, pour la récence et la durée respectivement.

### **3.3. Type de THM et risque de tumeurs colorectales**

Les résultats des analyses prenant en compte le type de THM utilisé sont présentés dans le Tableau 23. Par rapport à la non-utilisation de THM, l'utilisation d'estrogènes seuls était associée à une augmentation de risque significative de risque d'adénome et à une diminution de risque significative de risque de cancer (RR = 1,22 ; IC 95% = 1,05-1,41 et RR = 0,72, IC 95% = 0,56-0,94 pour les adénomes et les cancers respectivement), alors que l'utilisation d'estrogènes combinés à des progestatifs n'était pas associée au risque de tumeur colorectale (RR = 1,06 ; IC 95% = 0,93-1,21 et RR = 1,00 ; IC 95% = 0,83-1,21 pour les adénomes et les cancers respectivement). Cependant, les tests d'homogénéité des associations observées entre les estrogènes seuls et les estrogènes combinés aux progestatifs n'étaient pas significatif au seuil de 5% ( $P = 0,21$  pour les adénomes et  $0,07$  pour les cancers).

Nous avons par ailleurs testé l'association entre différents types de progestatifs pouvant être associés aux estrogènes et risque de tumeur colorectale. Dans un premier temps, nous avons testé l'effet de chaque type de progestatif séparément ; aucun n'était associé de manière particulière au risque de cancer ou d'adénome. Pour les analyses finales, nous avons donc décidé de présenter les résultats selon 3 catégories ayant un sens biologique (progestérone micronisée, dérivés de la progestérone et dérivés de la testostérone). Nous n'avons mis en évidence aucune association significative (Tableau 23).

Au sein des deux principales catégories de THM (estrogènes seuls et estrogènes combinés à des progestatifs), nous avons de plus investigué un potentiel effet de la récence d'utilisation et de la voie d'administration des estrogènes. Chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, seule une utilisation passée était associée à la diminution de risque de cancer et à l'augmentation de risque d'adénome (RR = 1,22 ; IC 95% = 1,02-1,44 et RR = 0,64 ; IC 95% = 0,47-0,89 pour les adénomes et les cancers respectivement). Cependant, l'hétérogénéité selon la récence sur l'utilisation des estrogènes seuls n'était pas significative ( $P = 0,93$  et  $0,19$  pour les adénomes et les cancers respectivement). De même, les associations observées pour la voie orale et la voie transdermique d'administration des estrogènes n'étaient pas hétérogènes ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,30$  et  $0,54$  pour les adénomes et les cancers respectivement). Pour les estrogènes combinés à des progestatifs, les associations selon la récence et la voie d'administration des estrogènes étaient également similaires (Tableau 23).

**Tableau 23 : Risques relatifs de tumeurs colorectales à différents stades associés au type de THM utilisé (1993-2002, n=13402 pour les adénomes ; 1992-2008, n = 77375 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés			Tous cancers					
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%
<b>Type de THM (toute utilisation)</b>																		
Jamais	19820	303	1,00	référence	1,00	référence	160	1,00	référence	143	1,00	référence	243321	173	1,00	référence	1,00	référence
Estrogènes seuls	11691	227	1,22	1,05-1,41	1,22	1,05-1,41	132	1,28	1,05-1,56	95	1,14	0,90-1,43	131194	66	0,72	0,56-0,94	0,72	0,56-0,94
	<i>Récence</i>																	
En cours	3340	60	1,22	0,93-1,60	1,21	0,92-1,59	34	1,25	0,87-1,79	26	1,17	0,77-1,77	40825	23	0,88	0,57-1,36	0,88	0,57-1,36
Passée	8351	167	1,21	1,02-1,44	1,22	1,02-1,44	98	1,31	1,05-1,64	69	1,10	0,85-1,44	90369	43	0,64	0,47-0,88	0,64	0,47-0,89
	<i>Voie d'administration</i>																	
Voie transdermique	9567	188	1,24	1,05-1,45	1,24	1,05-1,45	111	1,32	1,07-1,63	77	1,13	0,88-1,46	107398	55	0,78	0,59-1,04	0,78	0,59-1,04
Voie orale	2918	53	1,02	0,77-1,36	1,03	0,78-1,37	27	0,95	0,64-1,40	26	1,14	0,76-1,71	29879	13	0,64	0,36-1,11	0,64	0,36-1,11
Estrogènes combinés à des progestatifs	40453	643	1,04	0,92-1,41	1,06	0,93-1,21	369	1,07	0,90-1,27	274	1,06	0,87-1,29	465944	264	0,99	0,82-1,20	1,00	0,83-1,21
	<i>Récence</i>																	
En cours	30226	470	1,03	0,90-1,19	1,05	0,91-1,21	276	1,07	0,89-1,30	194	1,02	0,83-1,27	287897	138	0,93	0,74-1,16	0,93	0,74-1,17
Passée	10227	173	1,04	0,87-1,25	1,06	0,88-1,27	93	1,01	0,78-1,29	80	1,13	0,86-1,49	178047	126	1,10	0,87-1,38	1,10	0,88-1,39
	<i>Voie d'administration</i>																	
Voie transdermique	33578	537	1,00	0,88-1,13	1,01	0,89-1,15	311	1,04	0,88-1,23	226	0,98	0,81-1,18	364080	213	0,98	0,81-1,18	0,99	0,82-1,19
Voie orale	12470	196	1,05	0,90-1,23	1,07	0,91-1,25	111	1,05	0,85-1,29	85	1,09	0,86-1,39	166351	92	1,01	0,80-1,27	1,01	0,80-1,27
Estrogènes à faible potentiel	6190	103	0,87	0,71-1,07	0,89	0,72-1,10	57	0,93	0,70-1,23	46	0,86	0,63-1,17	56667	38	0,81	0,58-1,13	0,82	0,58-1,14
Autres THM	5420	83	0,83	0,66-1,04	0,82	0,65-1,03	45	0,81	0,59-1,10	38	0,84	0,60-1,18	72319	50	0,99	0,74-1,34	0,99	0,74-1,33
<b>Types de progestatifs combinés aux estrogènes (toute utilisation)</b>																		
Progestérone micronisée	13458	231	1,07	0,92-1,24	1,07	0,93-1,42	135	1,11	0,92-1,35	96	1,02	0,81-1,28	165486	106	1,06	0,85-1,31	1,06	0,85-1,32
Dérivés de la progestérone	31378	493	1,02	0,90-1,16	1,04	0,92-1,18	284	1,05	0,89-1,24	209	1,03	0,85-1,25	359966	203	1,02	0,84-1,23	1,02	0,85-1,23
Dérivés de la testostérone	4323	62	0,86	0,66-1,11	0,86	0,67-1,11	37	0,91	0,65-1,26	25	0,80	0,53-1,20	56127	27	0,78	0,53-1,16	0,78	0,53-1,15

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; THM : traitements hormonaux de la ménopause.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes non avancés vs. adénomes avancés : 0,44 ; 0,95 ; 0,71 ; 0,57 ; 0,92 et 0,65 pour les estrogènes seuls, les estrogènes combinés à des progestatifs, les estrogènes à faible potentiel, la progestérone micronisée, les dérivés de la progestérone et les dérivés de la testostérone.

*P*<sub>homogénéité</sub> estrogènes seuls vs. estrogènes combinés à des progestatifs (toute utilisation) : 0,21 ; 0,20 ; 0,67 et 0,07 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> utilisation en cours vs. utilisation passée (estrogènes seuls) : 0,98 ; 0,82 ; 0,81 et 0,23 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> voie orale vs. transdermique (estrogènes seuls) : 0,30 ; 0,16 ; 0,98 et 0,54 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> utilisation en cours vs. utilisation passée (estrogènes combinés à des progestatifs) : 0,93 ; 0,60 ; 0,46 et 0,19 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> voie orale vs. transdermique (estrogènes combinés à des progestatifs) : 0,62 ; 0,97 ; 0,48 et 0,88 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> types de progestatifs : 0,35 ; 0,58 ; 0,54 et 0,41 pour tous adénomes, adénomes non avancés, adénomes avancés et tous cancers respectivement.

Valeurs manquantes : pour les adénomes : n = 445 ; pour les cancers : n = 6983.

### **3.4. Utilisation de THM et risque de tumeurs colorectales selon leur localisation**

Les résultats des associations entre THM et tumeurs colorectales selon leur localisation figurent dans le Tableau 24 pour les adénomes et le Tableau 25 pour les cancers. Pour les adénomes comme pour les cancers, les associations décrites précédemment étaient plus marquées sur le côlon que sur le rectum et sur le côlon gauche que sur le côlon droit (pour l'utilisation d'estrogènes seuls : RR = 1,33 ; IC 95% = 1,07-1,65 pour les adénomes du côlon gauche et RR = 0,47 ; IC 95% = 0,27-0,80 pour les cancers du côlon gauche). Cependant les associations n'étaient pas significativement hétérogènes entre localisations ( $P_{\text{homogénéité}} > 0,20$ ), sauf entre les associations pour les cancers du côlon droit et du côlon gauche pour l'utilisation d'estrogènes seuls ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,03$ ).

**Tableau 24 : Risques relatifs d'adénomes colorectaux associés à l'utilisation des THM, selon leur localisation (1993-2002, n=13402).**

		Tous adénomes				Adénomes du côlon			Adénomes du rectum			Adénomes du côlon droit			Adénomes du côlon gauche		
		PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
<b>Utilisation de THM</b>																	
	Non	19820	303	1,00	référence	212	1,00	référence	60	1,00	référence	75	1,00	référence	123	1,00	référence
	Oui	47965	782	1,13	0,99-1,29	585	1,22	1,04-1,43	137	0,97	0,71-1,32	201	1,21	0,92-1,58	356	1,27	1,03-1,56
<b>Récence d'utilisation</b>																	
	Jamais	19820	303	1,00	référence	212	1,00	référence	60	1,00	référence	75	1,00	référence	123	1,00	référence
	Utilisation passée	12490	230	1,18	0,99-1,40	174	1,28	1,05-1,57	38	0,96	0,64-1,44	61	1,28	0,91-1,79	107	1,36	1,05-1,77
	Utilisation en cours	35446	552	1,11	0,96-1,28	411	1,19	1,00-1,41	99	0,98	0,70-1,36	140	1,18	0,88-1,57	249	1,23	0,98-1,53
<b>Type de THM (toute utilisation)</b>																	
	Jamais	19820	303	1,00	référence	212	1,00	référence	60	1,00	référence	75	1,00	référence	123	1,00	référence
	Estrogènes seuls	11691	227	1,22	1,05-1,41	173	1,26	1,06-1,49	38	1,12	0,78-1,61	55	1,10	0,82-1,49	108	1,33	1,07-1,65
	<i>Récence</i>																
	Actuel	3340	60	1,21	0,92-1,59	43	1,19	0,86-1,64	13	1,42	0,78-2,57	15	1,17	0,68-2,03	23	1,05	0,68-1,63
	Passé	8351	167	1,22	1,02-1,44	130	1,28	1,05-1,55	25	0,99	0,64-1,53	40	1,07	0,75-1,51	85	1,43	1,12-1,82
	<i>Voie d'administration des estrogènes</i>																
	Voie transdermique	9567	188	1,24	1,05-1,45	144	1,28	1,06-1,54	31	1,15	0,78-1,70	44	1,09	0,78-1,51	91	1,36	1,08-1,72
	Voie orale	2918	53	1,03	0,78-1,37	41	1,08	0,78-1,49	8	0,86	0,42-1,77	15	1,10	0,64-1,87	23	1,02	0,66-1,56
	Estrogènes combinés à des progestatifs	40453	643	1,06	0,93-1,21	483	1,13	0,97-1,32	112	0,96	0,71-1,29	164	1,14	0,88-1,47	298	1,18	0,97-1,44
	<i>Récence</i>																
	Actuel	30226	470	1,05	0,91-1,21	353	1,11	0,94-1,31	80	0,96	0,69-1,33	119	1,12	0,84-1,48	218	1,14	0,92-1,41
	Passé	10227	173	1,06	0,88-1,27	130	1,12	0,91-1,39	32	1,02	0,67-1,56	45	1,17	0,81-1,68	80	1,18	0,89-1,54
	<i>Voie d'administration des estrogènes</i>																
	Voie transdermique	33578	537	1,01	0,89-1,15	405	1,07	0,92-1,24	91	0,88	0,66-1,19	138	1,10	0,86-1,41	249	1,10	0,91-1,32
	Voie orale	12470	196	1,07	0,91-1,25	147	1,09	0,91-1,31	34	1,02	0,70-1,49	51	1,12	0,82-1,52	92	1,14	0,90-1,44
	Estrogènes à faible potentiel	6190	103	0,89	0,72-1,10	74	0,88	0,68-1,12	20	1,05	0,66-1,66	29	0,95	0,64-1,41	42	0,86	0,62-1,19
	Autres THM	5420	83	0,82	0,65-1,03	63	0,83	0,64-1,08	13	0,71	0,40-1,26	26	0,99	0,65-1,49	35	0,77	0,54-1,10

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; THM : traitements hormonaux de la ménopause.

<sup>a</sup> ajusté l'âge, sur l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes du côlon vs. adénomes du rectum : 0,20 ; 0,21 ; 0,29 ; 0,58 et 0,32 pour toute utilisation, l'utilisation passée, l'utilisation en cours, les estrogènes seuls et les estrogènes combinés à des progestatifs.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes du côlon droit vs. adénomes du côlon gauche : 0,78 ; 0,76 ; 0,82 ; 0,66 et 0,80 pour toute utilisation, l'utilisation passée, l'utilisation en cours, les estrogènes seuls et les estrogènes combinés à des progestatifs.

Valeurs manquantes : n = 445 et 2 pour toute utilisation et pour la récence respectivement.

**Tableau 25 : Risques relatifs de cancer colorectaux associés à l'utilisation des THM, selon leur localisation (1992-2008, n = 77375).**

	PA	Tous cancers			Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
<b>Utilisation de THM</b>																
Non	243321	173	1,00	référence	112	1,00	référence	57	1,00	référence	54	1,00	référence	58	1,00	référence
Oui	547289	309	0,86	0,71-1,04	189	0,80	0,63-1,02	108	0,93	0,67-1,28	88	0,83	0,59-1,17	101	0,78	0,56-1,09
<b>Récence d'utilisation</b>																
Jamais	243321	173	1,00	référence	112	1,00	référence	57	1,00	référence	54	1,00	référence	58	1,00	référence
Utilisation passée	183218	128	0,89	0,71-1,12	76	0,81	0,61-1,05	43	0,98	0,65-1,45	39	0,85	0,56-1,28	40	0,79	0,55-1,15
Utilisation en cours	359093	181	0,85	0,68-1,05	110	0,80	0,61-1,09	65	0,90	0,62-1,30	49	0,82	0,55-1,22	61	0,79	0,52-1,18
<b>Type de THM (toute utilisation)</b>																
Jamais	243321	173	1,00	référence	112	1,00	référence	57	1,00	référence	54	1,00	référence	58	1,00	référence
Estrogènes seuls	131194	66	0,72	0,56-0,94	41	0,71	0,51-1,00	22	0,72	0,46-1,13	26	1,02	0,66-1,58	15	0,47	0,27-0,80
<i>Récence</i>																
Actuel	40825	23	0,88	0,57-1,36	14	0,89	0,52-1,56	9	0,94	0,47-1,89	8	1,17	0,56-2,46	6	0,68	0,30-1,57
Passé	90369	43	0,64	0,47-0,89	27	0,64	0,42-0,95	13	0,59	0,33-1,04	18	0,94	0,56-1,56	9	0,39	0,20-0,77
<i>Voie d'administration des estrogènes</i>																
Voie transdermique	107398	55	0,78	0,59-1,04	34	0,75	0,52-1,08	19	0,83	0,51-1,35	22	1,07	0,67-1,70	12	0,49	0,27-0,89
Voie orale	29879	13	0,64	0,36-1,11	9	0,70	0,36-1,37	3	0,44	0,14-1,39	7	1,14	0,53-2,49	2	0,30	0,07-1,22
Estrogènes combinés à des progestatifs	465944	264	1,00	0,83-1,21	158	0,90	0,71-1,15	95	1,11	0,80-1,54	72	0,90	0,63-1,27	86	0,90	0,65-1,26
<i>Récence</i>																
Actuel	287897	138	0,93	0,74-1,17	82	0,86	0,64-1,15	50	1,00	0,68-1,47	33	0,79	0,51-1,23	49	0,91	0,62-1,34
Passé	178047	126	1,10	0,88-1,39	76	0,97	0,73-1,30	45	1,30	0,87-1,92	39	1,02	0,68-1,55	37	0,92	0,61-1,39
<i>Voie d'administration des estrogènes</i>																
Voie transdermique	364080	213	0,99	0,82-1,19	131	0,95	0,75-1,20	75	1,05	0,76-1,44	61	0,97	0,68-1,37	70	0,94	0,68-1,30
Voie orale	166351	92	1,01	0,80-1,27	52	0,90	0,67-1,23	35	1,13	0,77-1,66	20	0,75	0,46-1,22	32	1,03	0,70-1,53
Estrogènes à faible potentiel	56667	38	0,82	0,58-1,14	24	0,77	0,50-1,17	13	0,93	0,52-1,66	15	0,96	0,56-1,66	9	0,57	0,29-1,13
Autres THM	72319	50	0,99	0,74-1,33	33	1,03	0,72-1,49	17	1,05	0,63-1,74	14	0,85	0,49-1,49	19	1,22	0,75-1,98

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; THM : traitements hormonaux de la ménopause.

<sup>a</sup> ajusté l'âge, sur l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

*P*<sub>homogénéité</sub> cancers du côlon vs. cancers du rectum : 0,50 ; 0,47 ; 0,62 ; 0,98 et 0,31 pour toute utilisation, l'utilisation passée, l'utilisation en cours, les estrogènes seuls et les estrogènes combinés à des progestatifs.

*P*<sub>homogénéité</sub> cancers du côlon droit vs. cancers du côlon gauche : 0,83 ; 0,81 ; 0,90 ; 0,03 et 0,97 pour toute utilisation, l'utilisation passée, l'utilisation en cours, les estrogènes seuls et les estrogènes combinés à des progestatifs.

Valeurs manquantes : n = 6983 et 37 pour toute utilisation et la récence respectivement.

### **3.5. Analyses complémentaires**

#### **a. Ajustements supplémentaires**

Nous avons effectué les analyses principales en ajustant sur les variables alimentaires. Pour cela, nous avons restreint notre population aux femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire et avons commencé le suivi au troisième questionnaire. Les résultats obtenus étaient similaires à ceux présentés précédemment.

Nous avons également testé l'effet d'un ajustement supplémentaire sur la prise de contraceptif oraux avant la ménopause, de progestatifs seuls avant la ménopause et l'âge à la ménopause, ainsi que sur les antécédents personnels d'hystérectomie, la période ( $< 2002$ ,  $\geq 2002$ , correspondant à peu près aux deux premières phases de la mise en place du dépistage organisé du cancer colorectal en France), la recherche de sang dans les selles, les troubles du transit intestinal et les antécédents personnels d'hémorroïdes. Les résultats n'étaient pas non plus modifiés par ces ajustements.

#### **b. Prise en compte du stade au diagnostic pour les cancers**

L'essai WHI avait observé une diminution de risque de cancer colorectal avec l'utilisation d'estrogènes combinés à des progestatifs, mais les cas de cancers survenus dans le groupe « traité » avaient été diagnostiqués à un stade plus avancé que ceux du groupe « placebo » (220). Nous avons donc cherché à savoir si, dans notre population, la prise de THM était associée ou non au stade au diagnostic des cancers. Nous disposions des comptes rendus histologiques pour tous les cas sauf 24, et nous avons effectué les analyses sur 248 cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2 et 253 cas diagnostiqués au stade 3 ou 4 (voir Annexe A et Annexe B pour la signification des stades). Les résultats de ces analyses sont présentés en Annexe P. Les associations obtenues étaient similaires à celles décrites précédemment, quel que soit le stade au diagnostic ( $P_{\text{homogénéité selon le stade au diagnostic}} > 0,10$  pour toutes les modalités testées).

#### **c. Recherche d'interactions**

Nous avons testé les interactions entre la prise de THM et l'activité physique, l'IMC, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et la cohorte d'âge ( $< 60$  ou  $\geq 60$  ans) sur le risque de cancer ou d'adénome. Aucune des termes d'interactions n'était significatif ( $P_{\text{interaction}} > 0,10$ ).

Pour les cancers, nous avons également testé l'interaction entre la prise de THM et les antécédents personnels de coloscopie. Bien que le terme d'interaction entre prise d'estrogènes seuls et coloscopie ne soit qu'à la limite de la significativité statistique ( $P_{\text{interaction}} = 0,06$ ), les associations précédemment décrites avec les estrogènes seuls n'étaient significatives que dans la strate des femmes ayant déjà passé une coloscopie, alors qu'aucune association n'était observée chez les femmes n'ayant jamais passé de coloscopie (Tableau 26).

**Tableau 26 : Risques relatifs de cancer colorectal associés à l'utilisation des THM, stratifiés sur les antécédents personnels de coloscopie (1992-2008, n = 77375).**

	Femmes sans antécédent de coloscopie			Femmes avec antécédent de coloscopie		
	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
<b>Utilisation de THM</b>						
Non	128	1,00	référence	45	1,00	référence
Oui	222	0,98	0,78-1,22	87	0,80	0,55-1,15
<b>Récence d'utilisation</b>						
Jamais	128	1,00	référence	45	1,00	référence
Utilisation passée	90	1,01	0,77-1,33	38	0,81	0,52-1,25
Utilisation en cours	132	0,96	0,75-1,24	49	0,79	0,52-1,20
<b>Type de THM (toute utilisation)</b>						
Jamais	128	1,00	référence	45	1,00	référence
Estrogènes seuls	50	0,88	0,65-1,20	16	0,52	0,30-0,88
Estrogènes combinés à des progestatifs	188	1,02	0,82-1,27	76	1,13	0,78-1,62
Estrogènes à faible potentiel	22	0,80	0,52-1,24	16	1,03	0,61-1,76
Autres THM	38	1,16	0,82-1,63	12	0,72	0,40-1,32

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM.

$P_{\text{interaction}}$  : 0,06 et 0,63 entre antécédents personnels de coloscopie et prise d'estrogènes seuls ou d'estrogènes associés à un progestatif respectivement.

Nous avons également testé un modèle contenant une variable à 4 modalités combinant l'utilisation d'estrogènes seuls et les antécédents personnels de coloscopie. En prenant pour référence les femmes n'utilisant pas d'estrogènes seuls et sans antécédent de coloscopie, les RR pour les femmes utilisant des estrogènes seuls sans coloscopie, pour celles ayant eu une coloscopie mais n'utilisant pas d'estrogènes seuls, ou pour celles utilisant des estrogènes seuls et ayant eu une coloscopie étaient respectivement de 0,88 (0,65-1,19), 0,64 (0,52-0,79) et 0,32 (0,19-0,53). L'un des critères d'inclusion pour les analyses sur les adénomes étant le fait d'avoir passé au moins une coloscopie au cours du suivi, de telles analyses n'étaient pas réalisables pour les adénomes.

d. Liens avec l'hystérectomie et les tumeurs bénignes de l'utérus

La prescription d'estrogènes seuls est recommandée uniquement chez les femmes ayant subi une hystérectomie. Nous avons donc évalué les associations potentielles entre le risque de tumeur colorectale et l'hystérectomie, et les tumeurs bénignes de l'utérus. L'hystérectomie n'était pas associée au risque d'adénomes colorectaux (RR = 1,07 ; IC 95% = 0,93-1,24), ou d'adénomes non avancés (RR = 0,92 ; IC 95% = 0,76-1,13), mais était associée à une augmentation statistiquement significative de risque d'adénomes avancés (RR = 1,28 ; IC 95% = 1,04-1,58). Les tumeurs bénignes de l'utérus (fibromes ou adénomyomes) étaient associées à une augmentation de risque d'adénomes (RR = 1,14 ; IC 95% = 1,00-1,29), limitée aux adénomes avancés (RR = 1,38 ; IC 95% = 1,14-1,66) tandis qu'il n'existait pas d'association avec le risque d'adénomes non avancés (RR = 0,98 ; IC 95% = 0,82-1,16), ni avec le risque de cancers (RR = 0,88 ; IC 95% = 0,72-1,08).

#### **4. Discussion**

Dans notre large population de femmes françaises ménopausées, nous avons pu étudier simultanément le risque de tumeurs colorectales bénignes et malignes en relation avec la prise de THM ; nous n'avons pas observé d'association significative entre la prise de THM et le risque de cancer ou d'adénome colorectal. Cependant, l'utilisation d'estrogènes seuls était associée à une augmentation de risque significative d'adénome, notamment non avancé et du côlon gauche, et à une diminution de risque significative de cancer, notamment du côlon gauche. En revanche, nous n'avons mis en évidence aucune association avec l'utilisation d'estrogènes combinés à des progestatifs. Enfin, bien que l'interaction soit à la limite de la significativité statistique, l'association significative entre l'utilisation d'estrogènes seuls et l'augmentation de risque de cancer ne persistait que dans la strate des femmes ayant déjà eu une coloscopie.

#### **4.1. THM et risque de cancer colorectal**

Les associations entre l'utilisation de THM et le risque de tumeur colorectale, bénigne ou maligne, ont été rapportées dans un nombre important d'études prospectives ou cas-témoins (Partie I : 4.2.). La grande majorité d'entre elles ont mis en évidence une association inverse entre la prise de THM et le risque de cancer colorectal, que ce soit les premières méta-analyses (196-198), les études d'intervention (220;221) ou de récentes études prospectives (199;210;214). Cependant, les associations étaient assez hétérogènes selon les caractéristiques de la prise de THM. Ainsi, nos résultats en faveur d'une association inverse entre la prise de THM et le risque de cancer colorectal, restreinte à l'utilisation d'estrogènes seuls, sont cohérents avec une partie des études d'observation (200;207;210-212), mais pas toutes (201;213;214). Deux méta-analyses récentes ont synthétisé les connaissances actuelles sur le lien entre THM et risque de cancer colorectal en fonction du type de THM (208;216). Celles-ci ont conclu à des associations similaires avec les estrogènes seuls ou avec les estrogènes combinés à des progestatifs. Cependant, l'une de ces méta-analyses a conclu à une hétérogénéité significative entre les études ayant rapporté les associations entre prise d'estrogènes seuls et risque de cancer colorectal (216).

Peu d'études ont analysé l'effet de la voie d'administration des estrogènes et leurs résultats ne permettent pas de conclure quant à une différence d'association entre estrogènes oraux et transdermiques (203;205;210;214;217;218). L'absence d'hétérogénéité des associations que nous avons observées entre les deux voies d'administration des estrogènes laisse penser que la voie d'administration ne serait pas impliquée dans les processus pouvant associer la prise de THM à une diminution de risque de cancer colorectal. Cependant, il serait nécessaire de disposer de plus d'études avec un nombre suffisant de cas pour confirmer ou non l'absence d'impact de la voie d'administration.

#### **4.2. THM et risque d'adénome colorectal**

Les études sur les relations entre utilisation de THM et risque d'adénome colorectal sont moins nombreuses que pour les cancers, et aucune méta-analyse n'est disponible. Cependant, comme pour les cancers, la grande majorité des études ont observé une association inverse, statistiquement significative ou non, entre la prise de THM et le risque d'adénome (118;119;222-230). Ainsi l'association positive que nous avons décrite entre risque d'adénome (notamment du côlon gauche) et prise de THM n'a jamais été rapportée dans la littérature.

A notre connaissance, une seule étude antérieure, basée sur les données de la Nurses' Health Study, avait analysé les relations entre prise de THM et risque de tumeurs colorectales bénignes et malignes au sein de la même étude (223). Les associations observées dans cette étude étaient en faveur d'une diminution de risque d'adénomes et de cancers, mais étaient plus marquées pour les cancers que pour les adénomes. Cependant, les auteurs n'avaient pas mis à jour la prise de THM au cours du temps en ce qui concerne les analyses sur les adénomes, alors que cela semble avoir été fait en ce qui concerne les analyses sur les cancers.

Seules cinq études ont pris en compte les caractéristiques des adénomes (118;222;223;225;226) ; elles ont souvent mis en évidence une association plus marquée sur les adénomes avancés que sur les adénomes non avancés. Cependant, parmi ces cinq études, seules deux reposaient sur des données recueillies prospectivement (222;223), l'une étudiait la récurrence des adénomes (222) et l'autre ne prenait en compte que la taille des adénomes et non la définition plus large d'adénomes avancés (223).

Deux études seulement se sont intéressées à l'effet du type de THM (association ou non des estrogènes avec un progestatif) sur le risque d'adénome (222;227). Dans la plus ancienne (227), les associations n'étaient significatives qu'avec l'utilisation d'estrogènes. La deuxième concernait le risque de récurrence des adénomes (222). Elle n'a observé aucune association quel que soit le type de THM. Ainsi, l'association positive statistiquement significative que nous avons décrite entre la prise d'estrogènes seuls et le risque d'adénome, est cohérente avec celle décrite par Chen *et al.* (227). D'autres études sur le risque d'adénome selon la formulation des THM, et/ou prenant en compte la voie d'administration des estrogènes, ce qui n'avait encore jamais été réalisé avant notre étude, sont donc nécessaires.

### **4.3. Un possible biais**

Devant la discordance de nos résultats par rapport à la littérature, et la difficulté de considérer un effet ambigu des THM, qui augmenteraient le risque d'adénome mais réduirait de façon majeure le risque de transformation de ces lésions en cancer pour non seulement compenser l'augmentation de risque de lésions précancéreuses, mais aussi aboutir à une diminution de risque de cancer, nous avons envisagé la possibilité d'un biais.

Les adénomes sont des lésions précancéreuses asymptomatiques qui ne sont donc généralement diagnostiquées qu'au cours d'une coloscopie. Leur résection permet alors de prévenir le risque de cancer. La prévalence des adénomes est fortement liée aux pratiques

médicales d'un pays, voire même d'une région, mais aussi à la qualité et l'expérience des praticiens qui effectuent la coloscopie (276), aux programmes de dépistage mis en place ainsi qu'au niveau socio-économique des sujets. Ainsi les données concernant les adénomes peuvent être compliquées à comparer entre études, puisque les groupes de sujets dépistés et donc susceptibles de se voir diagnostiquer un adénome peuvent être très différents selon les pays. En France, la coloscopie complète est l'examen de référence (Partie I : 2.1. et 2.2.) et c'est celui qui est recommandé en cas de test Hémocult<sup>®</sup> positif ; de ce fait, la coloscopie est un examen relativement courant, qui est de plus remboursé à 100% par la sécurité sociale. Ceci explique le taux assez élevé de coloscopies dans notre population. Cependant, nous avons observé un taux de coloscopies plus élevé chez les utilisatrices de THM que chez les non utilisatrices, qui pourrait s'expliquer par un suivi médical plus régulier chez les femmes prenant des THM. De plus, le taux de coloscopie était encore plus élevé chez les utilisatrices d'estrogènes seuls, ce qui pourrait s'expliquer par une prévalence élevée d'anémie ou de douleurs abdominales chez les femmes ayant une maladie bénigne de l'utérus responsable d'une hystérectomie et donc potentiellement suivie d'une prescription de THM sous la forme d'estrogènes seuls. Nous n'avons pas d'information suffisamment précise sur les raisons des coloscopies pour confirmer ou non cette hypothèse. Dans une autre étude prospective, les taux de coloscopie étaient similaires aux nôtres chez les non utilisatrices de THM, les utilisatrices d'estrogènes seuls et les utilisatrices d'estrogènes associés à des progestatifs (200).

Les facteurs de risque des adénomes colorectaux ne sont pas encore bien connus, en dehors de l'association positive avec les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré. Nos données suggèrent que le risque d'adénome colorectal pourrait être augmenté en cas de tumeurs bénignes de l'utérus, en particulier les fibromes. Cette association n'a jusqu'alors jamais été rapportée dans la littérature. Ainsi, les associations entre les taux de coloscopie et la formulation de THM d'un côté, et les associations entre le risque d'adénome colorectal et les fibromes utérins de l'autre côté (liés à l'hystérectomie et in fine à la prescription d'estrogènes seuls plutôt que d'estrogènes combinés à des progestatifs), peuvent laisser penser que des interactions complexes entre les pratiques de dépistage et l'augmentation de risque observée dans certains sous-groupes pourraient expliquer au moins en partie nos résultats. Nous avons exploré cette hypothèse en testant l'interaction entre la prise de THM et les antécédents personnels de coloscopie. Nous avons observé une interaction à la limite de la significativité statique entre l'utilisation d'estrogènes seuls et la coloscopie ; l'association inverse entre l'utilisation d'estrogènes seuls et le risque de cancer colorectal était restreinte

aux femmes ayant déjà bénéficié d'une coloscopie. Cependant, ces résultats ne rendent pas compte de l'ensemble de nos divergences avec la littérature, d'autant que deux études avaient recherché une interaction potentielle entre prise de THM et antécédents de coloscopie vis-à-vis du risque de cancer colorectal, et n'avaient pas observé de différence d'associations selon les antécédents de coloscopie (206;213).

Du point de vue de la santé publique, le modeste avantage potentiel conféré par les THM en termes de réduction du risque de cancer colorectal décrit dans la littérature n'est pas suffisant pour contrebalancer leur effet délétère sur le risque de maladies cardiovasculaires ou de cancer du sein. Nos résultats suggèrent que ce bénéfice modeste serait en partie artificiel, et lié à un biais de dépistage, une telle hypothèse ayant d'ailleurs été envisagée dans la discussion d'une récente méta-analyse (208). Par ailleurs, deux études ont mis en évidence que des taux élevés d'estrogènes endogènes chez des femmes ménopausées étaient positivement associés au risque de cancer colorectal (236;237), y compris chez les non-utilisatrices de THM (237). Une autre étude prospective récente, incluant plus de 2000 cas de cancers, a observé une augmentation de risque de cancer colorectal chez les femmes ayant un âge tardif de ménopause, un âge élevé au premier enfant, un âge précoce de puberté ou peu d'enfants, toutes ces caractéristiques pouvant se résumer à une exposition longue aux hormones endogènes (238). Enfin, les études expérimentales sont divergentes sur le sujet : si les premières études ont mis en évidence un effet potentiellement mitogène des estrogènes sur les cellules colorectales cancéreuses (242), les études les plus récentes ont plutôt proposé des mécanismes pouvant expliquer les potentiels effets bénéfiques des THM sur la muqueuse colique (277;278).

En résumé, les effets positifs des THM sur le risque de cancer colorectal décrits dans la majorité des études épidémiologiques antérieures nécessiteraient d'être approfondis car des questions subsistent. D'autres études prospectives prenant en compte le risque d'adénome et de cancer, ainsi que les biais de dépistage éventuels sont nécessaires.

#### **4.4. Forces et limites de l'étude**

Certaines forces et limites de ce travail ont déjà été abordées dans le chapitre sur l'anthropométrie, comme le caractère prospectif, la population importante et le long suivi, permettant de disposer d'un nombre de cas conséquent et ainsi d'effectuer des analyses par sous-groupes. On peut aussi citer la mise à jour régulière des expositions, l'ajustement sur de multiples facteurs de confusion potentiels, ainsi que les forces ayant trait à la validation des données de maladies, ou les limites concernant les caractéristiques de la population notamment pour les analyses sur les adénomes.

L'une des principales forces de notre étude repose sur l'étude des risques de cancer et d'adénome au sein de la même population, tout en utilisant les mises à jour régulières à la fois pour l'utilisation des THM, mais aussi pour le statut ménopausique.

Une limite supplémentaire concerne la problématique du dépistage par coloscopie dans la population. Nous avons observé une interaction à la limite de la significativité statistique entre l'utilisation d'estrogènes seuls et les antécédents personnels de coloscopie. Or, le programme de dépistage des tumeurs colorectales au sein de la population à risque moyen c'est-à-dire après 50 ans, par test Hemocult<sup>®</sup>, suivi en cas de positivité par une coloscopie, a été progressivement mis en place en France au cours de la période de suivi de notre population. Cependant, l'ajustement sur la période ( $< 2002$ ,  $\geq 2002$ ) n'a pas modifié les résultats, laissant donc penser que la mise en place du dépistage n'a pas encore eu d'impact suffisant pour jouer le rôle d'un facteur de confusion dans nos analyses. Par ailleurs, le niveau d'études de notre population, en moyenne plus élevé que dans la population générale, peut être associé à un accès plus aisé à des consultations de gastroentérologie et à des prescriptions de coloscopies pour des symptômes mineurs ; l'extrapolation de nos résultats à la population générale doit donc être prudente.

Une autre limite tient à l'auto-déclaration des utilisations de THM, qui aurait pu être sujette à un biais de mémoire non différentiel. Cependant, ce biais potentiel est limité par les mises à jour à tous les questionnaires à partir du deuxième questionnaire. Les données recueillies initialement, au deuxième questionnaire en 1992, seraient potentiellement les plus sujettes à ce type de biais. D'autre part, des études ont montré que la concordance entre les prescriptions et l'auto-déclaration de THM était généralement bonne, notamment pour les utilisations récentes (279;280).

Enfin, nous avons effectué beaucoup de tests statistiques. Il n'est donc pas à exclure que certains de nos résultats significatifs soient dus au hasard.

#### **4.5. Conclusions**

En conclusion, l'utilisation de THM, et plus particulièrement d'estrogènes seuls, a été associée à une augmentation de risque d'adénome, et notamment d'adénome non avancé et à une diminution du risque de cancer dans notre population. Cependant, nos résultats sont en désaccord avec ceux de la littérature en ce qui concerne le risque d'adénome. Nos analyses suggèrent que ces résultats pourraient au moins en partie être expliqués par un biais de dépistage et un risque accru d'adénomes dans certaines populations, notamment chez les femmes porteuses de tumeurs utérines bénignes. Cependant, le nombre de cas dont nous disposons ne nous a pas permis de faire des analyses suffisamment fines pour conclure formellement que la totalité de nos résultats était expliquée par ces biais. Dans le contexte actuel d'une balance bénéfices-risques des THM déjà défavorable à ces derniers vis-à-vis du cancer du sein et des maladies cardiovasculaires, nos données suggèrent que l'effet bénéfique vis-à-vis du risque de tumeurs colorectales pourrait être moindre que préalablement décrit.

## **PARTIE V. ANTECEDENTS PERSONNELS DE COLOSCOPIE, ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCER COLORECTAL ET RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES**

---

### **1. Introduction**

La coloscopie est considérée comme l'examen de référence de dépistage du cancer colorectal (Partie I : 2.2.). D'autre part, malgré les progrès thérapeutiques récents, la mortalité par cancer colorectal reste assez élevée, avec un taux de survie à 5 ans modéré, notamment pour les cancers diagnostiqués à des stades avancés (28). De ce fait, la coloscopie de dépistage réalisée suffisamment tôt dans la séquence de cancérogénèse pour permettre de retirer soit des lésions pré-cancéreuses, les adénomes, soit des cancers à un stade précoce est un bon moyen pour réduire la mortalité par cancer colorectal. C'est pourquoi un dépistage organisé s'adressant à la population en bonne santé de plus de 50 ans, sans risque particulier hormis l'âge, a été mis en place au cours de la dernière décennie. Ce dépistage repose sur la sélection par le test Hémocult<sup>®</sup> de sujets ayant des saignements occultes, qui se voient alors proposer une coloscopie (Partie I : 2.1.). Il est encore trop tôt pour pouvoir évaluer l'efficacité de cette mesure de dépistage sur l'ensemble du territoire français, cependant comme elle s'appuie en partie sur la coloscopie, l'efficacité de cet examen en termes de réduction du risque de cancer est un élément essentiel de l'efficacité du dépistage organisé. Or si la coloscopie se révèle associée à une diminution de l'incidence et de la mortalité des cancers colorectaux considérés dans leur globalité (Partie I : 2.3.), plusieurs études récentes ont mis en doute la capacité de cet examen à prévenir les cancers du côlon droit (77-81). Si ces résultats sont confirmés, ils pourraient amener à revoir les recommandations en vigueur dans plusieurs pays et à substituer la sigmoïdoscopie à la coloscopie qui est aussi efficace sur les tumeurs distales tout en étant moins lourde pour le patient et moins onéreuse sur le plan de la santé publique. D'autre part, cet examen n'est pas dépourvu de complications (63;281), qui même rares ne sont pas acceptables dans une optique de dépistage. Cependant, les études sur le sujet sont encore relativement peu nombreuses, et de nouvelles données sont nécessaires. D'autre part, si plusieurs études ont mis en évidence une association plus marquée entre coloscopie et réduction du risque de tumeurs diagnostiquées à un stade avancé (3 ou 4) (71;72), cette association n'est pas significativement différente de celle observée pour des stades moins avancés (1 ou 2), et d'autres études ne vont pas dans ce sens (74;75). Une seule étude a pris en

compte simultanément le stade au diagnostic et la localisation des tumeurs, mais avec peu de puissance (71). Nous ne disposons donc pas actuellement de données suffisamment précises permettant de tester l'hypothèse suivante : si le fait d'avoir passé une coloscopie n'est pas associé significativement à une diminution de risque de cancer du côlon droit de façon globale, est-il associé à une diminution de risque de cancer du côlon droit diagnostiqué à un stade avancé ?

Les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, en dehors des syndromes génétiques connus, sont associés dans la plupart des études à une augmentation de risque d'adénome ou de cancer colorectal, avec des risques relatifs de l'ordre de 2. En France, les personnes ayant un antécédent familial de cancer colorectal au premier degré sont considérées à risque élevé de cancer colorectal ; les recommandations actuelles préconisent de réaliser une coloscopie 5 ans avant l'âge du cas index si le cancer de celui-ci est survenu avant 60 ans. Cette mesure devrait donc amener à diminuer artificiellement la proportion de tumeurs diagnostiquées au stade du cancer et augmenter celle des tumeurs diagnostiquées au stade de l'adénome. Cependant, à notre connaissance, aucun résultat n'a été publié en France sur l'évaluation de cette prévention.

L'objectif a donc été double. D'une part, nous avons cherché à analyser l'efficacité de la coloscopie dans la prévention du cancer colorectal selon la localisation des tumeurs, mais aussi selon le stade au diagnostic. D'autre part, nous avons cherché à évaluer la politique de prévention mise en place pour les personnes ayant un antécédent familial de cancer colorectal au premier degré, dans notre population certainement assez bien sensibilisée à ces notions de dépistage de par son niveau d'étude plus élevé que dans la population générale et son implication volontaire dans une étude de cohorte non rémunérée. Bien sûr ces résultats ne seront pas directement généralisables à l'ensemble de la France, compte tenu du biais de sélection important de la cohorte, composée de femmes éduquées et bénéficiant souvent d'un bon suivi médical. Cependant, l'intérêt de cette étude réside justement dans les conditions presque optimales de suivi, permettant ainsi de tester dans ces conditions la politique de dépistage des sujets à risque moyen (âge >50 ans) ou élevé (antécédents familiaux).

## 2. Méthodes

### 2.1. Populations d'analyse

#### a. Adénomes

Comme pour les autres études sur les adénomes décrites ci-dessus, la date de début de suivi correspondait à la date de réponse au troisième questionnaire. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'au premier événement parmi : la date de diagnostic d'adénome, la date de dernière réponse à un questionnaire avec déclaration de coloscopie normale, ou juillet 2002 (la date de point qui correspond à l'envoi du 7<sup>ème</sup> questionnaire).

Nous avons effectué les exclusions comme détaillées dans la Partie II (4.1). A partir des 74531 femmes ayant répondu au questionnaire d'inclusion, nous avons exclu les femmes avec cancer prévalent à l'inclusion (n = 4654), un suivi nul (n = 810) et celles sans coloscopie au cours du suivi (n = 47713). Parmi les femmes restantes, nous avons également exclu les femmes avec un diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (n = 199), une colectomie (n = 9), une polypose adénomateuse familiale (n = 1), un adénome ou polype prévalent à l'inclusion (n = 2010), un polype hyperplasique comme premier diagnostic (n = 855), ou une déclaration de polype qui n'a pu être confirmée (n = 550).

Ainsi nous disposons de 17730 femmes, parmi lesquelles 1438 ont développé un adénome au cours du suivi.

#### b. Cancers

La date de début de suivi correspondait à la date de réponse au premier questionnaire. Les femmes ont contribué en personnes-années jusqu'à la date de diagnostic de tout type de cancer (sauf les cancers colorectaux in situ et les carcinomes baso-cellulaires) ou au premier événement parmi : la date de dernière réponse à un questionnaire, ou juin 2008 (la date de point qui correspond à l'envoi du 9<sup>ème</sup> questionnaire).

Parmi les femmes incluses dans la cohorte (n = 98995), nous avons exclu celles sans suivi (n = 2085), celles ayant eu un cancer autre qu'un adénocarcinome colorectal in situ ou un carcinome basocellulaire avant le début du suivi (n = 4832) Ainsi nous disposons de 92078 femmes, dont 692 ont développé un cancer colorectal au cours du suivi.

## **2.2. Analyses statistiques**

Nous avons estimé les associations (RR et leur intervalle de confiance à 95%) entre les antécédents personnels de coloscopie ou les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et le risque de tumeur colorectale à l'aide d'un modèle de Cox, avec l'âge en échelle de temps (Partie II : 5.2.). Les antécédents personnels de coloscopie ont été pris en compte en variable dépendant du temps en considérant les déclarations de coloscopie à chaque questionnaire. Nous avons analysé la variable de 2 façons : une variable cumulative, qui prend la valeur 1 à partir du moment où la participante a déjà déclaré avoir eu une coloscopie, et une variable cumulative de multiplicité des coloscopies, qui prend la valeur 1 tant que la femme n'a déclaré avoir eu une coloscopie que dans un seul questionnaire, et qui prend la valeur 2 à partir du moment où elle a déclaré une coloscopie dans plusieurs questionnaires. Les antécédents familiaux de cancer colorectal ont également été pris en compte en variable dépendant du temps en mettant à jour au 6<sup>ème</sup> questionnaire les données initialement déclarées dans le premier questionnaire. Pour ces deux variables, il était impossible de différencier les valeurs manquantes réelles des déclarations de femmes n'ayant jamais eu de coloscopie ou d'antécédent familial de cancer colorectal, nous avons donc considéré qu'une non-réponse signifiait respectivement l'absence de coloscopie ou d'antécédent familial de cancer colorectal.

Les modèles ont été ajustés sur l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré (pour les analyses sur les coloscopies), le niveau d'études, et l'indice de masse corporelle. Parmi ces variables d'ajustement, seul le niveau d'études et, pour l'étude des cancers, l'activité physique (que nous avons prise en Q1 et ne pouvions alors pas utiliser en dépendant du temps (Partie II : 2.4.c.)), n'ont pas été inclus en variables dépendant du temps.

Nous avons testé l'hétérogénéité des associations obtenues entre adénomes avancés et non avancés, selon le stade des cancers au diagnostic et selon la localisation des tumeurs (Partie II : 5.2.). Nous avons aussi vérifié dans des analyses préliminaires que l'ajustement sur les facteurs alimentaires (consommation d'énergie hors alcool, alcool, calcium, vitamine D, folates et fibres) ne jouaient pas le rôle de facteurs de confusion. Pour les analyses de l'association entre coloscopie et risque de cancer colorectal, nous avons effectué une stratification sur la date de 2002, afin d'estimer l'effet de la mise en place du dépistage organisé (à partir de 2002) sur les associations observées.

Nous avons enfin testé l'interaction potentielle entre les antécédents personnels de coloscopie et les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, les troubles du transit intestinal et l'IMC.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Description des populations d'étude**

La population d'étude sur les adénomes a été suivie durant 105 131 personnes-années (médiane = 5,9 ans, écart-type = 2,4 ans), et au moins un adénome a été diagnostiqué au cours du suivi chez 1438 femmes. Parmi les cas, 1058 femmes ont développé un adénome dans le côlon seulement (352 dans le côlon droit exclusivement, 654 dans le côlon gauche exclusivement et 52 à la fois dans le côlon droit et le côlon gauche), 263 dans le rectum seulement, et 64 dans le côlon et le rectum. Nous n'avons pas réussi à obtenir le site de la tumeur pour 53 cas. Parmi les 1438 cas, 610 femmes (42%) avaient été diagnostiquées d'au moins un adénome avancé. L'étude sur les cancers était basée sur le suivi de 1 422 093 personnes-années (médiane = 15,4 ans, écart-type = 4,5 ans) pendant lesquelles 692 cas de cancer colorectal ont été diagnostiqués : 423 étaient localisés dans le côlon (189 dans le côlon droit et 234 dans le côlon gauche), 241 dans le rectum, alors que le site de la tumeur n'a pu être déterminé pour 28 femmes.

Les caractéristiques à l'inclusion des populations d'études sur les adénomes et les cancers sont présentées dans le Tableau 27.

**Tableau 27 : Caractéristiques à l'inclusion des populations d'étude d'adénomes et de cancers en fonction de la présence ou l'absence d'antécédent familial de cancer colorectal ou personnel de coloscopie en fin de suivi**

	Etude adénomes (1993-2002)			Etude cancers (1990-2008)				
	Total	Antécédent familial de cancer colorectal		Total	Antécédent familial de cancer colorectal		Antécédent personnel de coloscopie	
		Non	Oui		Non	Oui	Non	Oui
Nombre	17730	14575	3155	92078	81232	10846	54608	37470
Nombre de cas	1438	1127	311	692	605	87	517	175
Age en début de suivi (années), moy (ET)	53,3 (6,6)	53,2 (6,6)	53,4 (6,5)	49,3 (6,6)	49,2 (6,6)	50,1 (6,6)	48,8 (6,6)	49,9 (6,6)
<b>Variables en début de suivi</b>								
Activité physique totale (METs/sem), n (%)								
≤26	4413 (24,9)	3654 (25,1)	759 (24,1)	22448 (24,4)	19815 (24,4)	2633 (24,3)	12941 (23,7)	9507 (25,4)
]26-36]	4476 (25,3)	3669 (25,2)	807 (25,6)	23607 (25,6)	20826 (25,6)	2781 (25,6)	14014 (25,7)	9593 (25,6)
]36-52]	4417 (24,9)	3621 (24,8)	796 (25,2)	22834 (24,8)	20155 (24,8)	2679 (24,7)	13717 (25,1)	9117 (24,3)
>52	4424 (25,0)	3631 (24,9)	793 (25,1)	23189 (25,2)	20436 (25,2)	2753 (25,4)	13936 (25,5)	9253 (24,7)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)								
<18.5	654 (3,7)	546 (3,8)	108 (3,4)	3974 (4,3)	3567 (4,4)	407 (3,8)	2354 (4,3)	1620 (4,3)
]18.5-22[	7528 (42,5)	6154 (42,2)	1374 (43,6)	40938 (44,5)	36168 (44,5)	4770 (44,0)	23974 (43,9)	16964 (45,3)
]22-25[	6016 (33,9)	4983 (34,2)	1033 (32,8)	31500 (34,2)	27794 (34,2)	3706 (34,2)	18705 (34,3)	12795 (34,2)
]25-30[	2922 (16,5)	2388 (16,4)	534 (16,9)	12923 (14,0)	11291 (13,9)	1632 (15,1)	7845 (14,4)	5078 (13,6)
≥30	603 (3,4)	498 (3,4)	105 (3,3)	2743 (3,0)	2412 (3,0)	331 (3,1)	1730 (3,2)	1013 (2,7)
Statut tabagique, n (%)								
non fumeuse	9532 (53,8)	7814 (53,6)	1718 (54,5)	49372 (54,3)	43452 (54,1)	5920 (55,1)	29247 (54,0)	20125 (54,7)
ex fumeuse	6016 (33,9)	4953 (34,0)	1063 (33,7)	28332 (31,1)	24976 (31,1)	3356 (31,3)	16610 (30,7)	11722 (31,8)
fumeuse actuelle	2181 (12,3)	1808 (12,4)	373 (11,8)	13305 (14,6)	11844 (14,8)	1461 (13,6)	8326 (15,4)	4979 (13,5)
Niveau d'éducation, n (%)								
<Bac	2043 (11,5)	1687 (11,6)	356 (11,3)	12230 (13,3)	10726 (13,2)	1504 (13,9)	7173 (13,1)	5057 (13,5)
Bac - Bac+2	9492 (53,5)	7792 (53,5)	1700 (53,9)	48018 (52,2)	42318 (52,1)	5700 (52,6)	28239 (51,7)	19779 (52,8)
>Bac+2	6195 (34,9)	5096 (35,0)	1099 (34,8)	31830 (34,6)	28188 (34,7)	3642 (33,6)	19196 (35,2)	12634 (33,7)
<b>Variables en fin de suivi</b>								
Antécédent personnel de coloscopie, n (%)	-	-	-	37470 (40,7)	30022 (37,0)	7448 (68,7)	-	-
Antécédent familial de cancer colorectal, n (%)	-	-	-	10759 (11,8)	-	-	3398 (6,2)	7448 (19,9)

*Partie V : Antécédents de coloscopie et de cancer colorectal et risque de tumeurs colorectales*

Dans les deux populations, par rapport aux femmes sans antécédent familial de cancer colorectal au premier degré, les femmes ayant un antécédent familial de cancer colorectal avaient un niveau d'activité physique, un niveau d'étude et un IMC comparables ; en revanche, elles étaient proportionnellement un peu moins nombreuses à avoir fumé ou à fumer. D'autre part, dans la population « cancers », les femmes ayant un antécédent familial de cancer colorectal étaient plus nombreuses à avoir passé une coloscopie à l'inclusion que les femmes n'ayant pas d'antécédent familial de cancer colorectal.

Par rapport aux femmes n'ayant jamais passé de coloscopie, les femmes en ayant passé au moins une, avaient un niveau d'activité physique un peu inférieur, un IMC très légèrement inférieur, fumaient un peu moins, et un niveau d'études similaire ; 19,9% d'entre elles avaient un antécédent familial de cancer colorectal au premier degré à l'inclusion contre 6,2% chez celles n'ayant pas pratiqué de coloscopie.

D'autre part, nous avons calculé les âges au diagnostic selon la localisation des tumeurs et leur stade au sein de la filiation adénome-cancer. Les résultats sont présentés dans le Tableau 28.

**Tableau 28 : Ages au diagnostic des cas de cancers et adénomes selon leur localisation et le stade au diagnostic**

	Toutes localisations		Côlon droit seul		Côlon gauche seul		Rectum seul	
	N cas	âge moyen au diagnostic (moy, ET)	N cas	âge moyen au diagnostic (moy, ET)	N cas	âge moyen au diagnostic (moy, ET)	N cas	âge moyen au diagnostic (moy, ET)
tous adénomes	1438	58,8 (6,8)	352	59,3 (7,2)	654	58,3 (6,8)	263	58,7 (6,8)
tous cancers	692	63,1 (7,7)	190	65,0 (7,7)	234	63,0 (7,0)	241	61,6 (8,0)
adénomes non avancés	828	58,2 (6,8)	247	59,1 (7,1)	358	57,6 (6,7)	131	57,7 (6,6)
adénomes avancés	610	59,5 (6,8)	105	59,8 (7,4)	296	59,2 (6,8)	132	59,8 (6,8)
cancers stade 1 ou 2	331	63,4 (7,7)	90	65,8 (7,6)	113	63,1 (7,2)	126	61,9 (7,9)
cancers stade 3 ou 4	321	62,9 (7,6)	96	64,3 (7,6)	119	62,9 (7,0)	106	61,5 (7,9)

ET : écart-type ; moy : moyenne.

Les adénomes et cancers du côlon droit ont été diagnostiqués en moyenne plus tard que ceux du côlon gauche ou du rectum. En ce qui concerne les cancers, l'âge moyen au diagnostic était aussi plus élevé pour une localisation dans le côlon gauche que dans le rectum. Dans le côlon gauche et le rectum, l'âge au diagnostic des adénomes avancés était en moyenne plus élevé de 2 ans par rapport à l'âge au diagnostic des adénomes non avancés ; dans le côlon

droit, les âges au diagnostic des adénomes avancés et non avancés étaient très similaires. Les âges au diagnostic des cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4 étaient légèrement inférieurs à ceux des cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2, quelle que soit la localisation. On peut estimer qu'en moyenne, le passage d'un adénome non avancé à un cancer prendrait en moyenne 3,9 ans dans le rectum, 5,4 ans dans le côlon gauche et 5,9 ans dans le côlon droit dans notre population.

### **3.2. Antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer colorectal**

Les résultats des analyses concernant les associations entre antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer colorectal sont présentés dans le Tableau 29. Les antécédents personnels de coloscopie étaient associés à une diminution de risque de cancer colorectal (RR = 0,58 ; IC 95% = 0,49-0,69). L'association était plus marquée quand les femmes avaient déclaré une coloscopie dans plusieurs questionnaires (RR = 0,43 ; IC 95% = 0,34-0,56 ;  $P_{\text{tendance}} < 0,01$ ). Les antécédents personnels de coloscopies étaient également associés, avec la même force, aux risques de cancers du côlon et du rectum (RR = 0,56 et 0,58 pour le côlon et le rectum respectivement ;  $P_{\text{homogénéité}} = 0,89$ ). En revanche, nous avons observé une hétérogénéité significative entre les risques de cancer du côlon droit et du côlon gauche ( $P_{\text{homogénéité}} < 0,01$ ) ; la diminution de risque associée à la coloscopie était encore plus forte sur les cancers du côlon gauche (RR = 0,37 ; IC 95% = 0,26-0,52), alors qu'elle était non significative sur les cancers du côlon droit (RR = 0,85 ; IC 95% = 0,63-1,16). Les résultats étaient similaires en prenant en compte le nombre de déclarations de coloscopies. On notera toutefois que si la déclaration d'un antécédent de coloscopie à un seul questionnaire n'était pas du tout associée au risque de cancer du côlon droit (RR = 1,01), la déclaration d'un antécédent de coloscopie à au moins deux questionnaires était associée à une diminution de risque de cancer du côlon droit, bien que modérée et non significative (RR = 0,71 ; 0,47-1,08).

**Tableau 29 : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux antécédents personnels de coloscopie, selon leur localisation et le stade au diagnostic (1990-2008, n = 92078).**

	Tous cancers						Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
<b>Antécédent personnel de coloscopie</b>																		
Non	996450	517	1,00	référence	1,00	référence	315	1,00	référence	184	1,00	référence	124	1,00	référence	191	1,00	référence
Oui	425643	175	0,60	0,50-0,71	0,58	0,49-0,69	108	0,56	0,45-0,70	57	0,58	0,43-0,78	65	0,85	0,63-1,16	43	0,37	0,26-0,52
<b>Cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2</b>																		
Antécédent personnel de coloscopie																		
Non	996450	517	1,00	référence	1,00	référence	315	1,00	référence	184	1,00	référence	124	1,00	référence	191	1,00	référence
1 déclaration	234670	106	0,74	0,60-0,91	0,73	0,59-0,90	59	0,65	0,49-0,86	41	0,82	0,58-1,15	36	1,01	0,69-1,46	23	0,42	0,27-0,64
> 1 déclaration	190973	69	0,46	0,36-0,59	0,43	0,34-0,56	49	0,48	0,35-0,65	16	0,32	0,19-0,53	29	0,71	0,47-1,08	20	0,32	0,20-0,52
<i>P</i> tendance			<0,01		<0,01			<0,01			<0,01			0,15			<0,01	
<b>Cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4</b>																		
Antécédent personnel de coloscopie																		
Non	996450	244	1,00	référence	1,00	référence	146	1,00	référence	96	1,00	référence	56	1,00	référence	90	1,00	référence
Oui	425643	87	0,62	0,49-0,80	0,59	0,46-0,77	57	0,63	0,46-0,86	30	0,55	0,36-0,85	34	0,96	0,62-1,49	23	0,42	0,26-0,67

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.*P* homogénéité cancers du côlon vs du rectum : 0,89 ; 0,53 ; 0,65 et 0,47 pour au moins un antécédent personnel de coloscopie, le nombre d'antécédents personnels de coloscopie, les antécédents de coloscopie sur les cancers diagnostiqués à un stade 1 ou 2, et les antécédents sur les cancers diagnostiqués à un stade 3 ou 4 respectivement.*P* homogénéité cancers du côlon droit vs du côlon gauche : <0,01 ; <0,01 ; 0,01 et 0,03 pour au moins un antécédent personnel de coloscopie, le nombre d'antécédents personnels de coloscopie, les antécédents de coloscopie sur les cancers diagnostiqués à un stade 1 ou 2, et les antécédents sur les cancers diagnostiqués à un stade 3 ou 4 respectivement.*P* homogénéité stade 1 ou 2 vs stade 3 ou 4 : 0,45 ; 0,26 ; 0,83 ; 0,33 et 0,53 pour tous cancers, les cancers du côlon, du rectum, du côlon droit et du côlon gauche respectivement.

L'association entre antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer n'était pas significativement différente selon le stade, quelle que soit la localisation ( $P_{\text{homogénéité}}$  stade 1 ou 2 vs stade 3 ou 4 : 0,45 ; 0,26 ; 0,83 ; 0,33 et 0,53 pour tous cancers, cancers du côlon, du rectum, du côlon droit et du côlon gauche respectivement), même s'il existait une différence en ce qui concerne les cancers du côlon droit (RR = 0,96 ; IC 95% = 0,62-1,49 pour les stades 1 et 2, et RR = 0,70 ; IC 95% = 0,45-1,10 pour les stades 3 et 4).

### **3.3. Antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et risque de tumeurs colorectales**

Les associations entre les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et le risque de tumeur colorectale sont présentées dans le Tableau 30. La présence d'un antécédent de cancer colorectal chez un apparenté au premier degré était associée à une augmentation significative de risque d'adénome (RR = 1,37 ; IC 95% = 1,21-1,56), et non significative du risque de cancer (RR = 1,14 ; IC 95% = 0,91-1,42). L'association observée pour les adénomes était particulièrement marquée sur les adénomes non avancés, alors qu'elle n'était qu'à la limite de la significativité statistique pour les adénomes avancés. Cependant, l'hétérogénéité entre ces associations n'était pas significative ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,11$ ). Concernant les cancers, l'association était à la limite de la significativité statistique pour les cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2 (RR = 1,33 ; IC 95% = 0,98-1,81), alors qu'il n'existait aucune association entre antécédents familiaux de cancer colorectal et risque de cancer diagnostiqué au stade 3 ou 4 ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,03$ ).

**Tableau 30 : Risques relatifs de tumeurs colorectales selon le stade au diagnostic, en relation avec les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré (1993-2002, n=17730 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92078 pour les cancers).**

	Tous adénomes						Adénomes non avancés			Adénomes avancés		
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Antécédent familial de cancer colorectal au premier degré												
Non	88141	1127	1,00	référence	1,00	référence	638	1,00	référence	489	1,00	référence
Oui	16990	311	1,37	1,21-1,55	1,37	1,21-1,56	190	1,50	1,27-1,76	121	1,22	1,00-1,49
	Tous cancers						Cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2			Cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4		
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Antécédent familial de cancer colorectal au premier degré												
Non	1285640	605	1,00	référence	1,00	référence	283	1,00	référence	286	1,00	référence
Oui	136452	87	1,14	0,91-1,42	1,14	0,91-1,42	48	1,33	0,98-1,81	34	0,94	0,66-1,34

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

$P_{\text{homogénéité}}$  adénomes non avancés vs adénomes avancés : 0,11.

$P_{\text{homogénéité}}$  cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2 vs 3 ou 4 : 0,03.

Les résultats des analyses selon la localisation des tumeurs sont présentés dans le Tableau 31. Pour les adénomes comme pour les cancers, les antécédents familiaux de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré étaient associés à une augmentation de risque plus marquée sur les tumeurs du côlon que du rectum. Cependant, la différence entre les associations dans ces deux sites n'était pas significative ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,06$  et  $0,79$  pour les adénomes et les cancers respectivement). Les associations étaient similaires pour les tumeurs du côlon droit et du côlon gauche ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,72$  et  $0,74$  pour les adénomes et les cancers respectivement).

**Tableau 31 : Risques relatifs de tumeurs colorectales associés aux antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, selon leur localisation (1993-2002, n=17730 pour les adénomes ; 1990-2008, n = 92078 pour les cancers).**

	Tous adénomes				Adénomes du côlon			Adénomes du rectum			Adénomes du côlon droit			Adénomes du côlon gauche		
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
Antécédent familial de cancer colorectal au premier degré																
Non	88141	1127	1,00	référence	814	1,00	référence	216	1,00	référence	267	1,00	référence	504	1,00	référence
Oui	16990	311	1,37	1,21-1,56	244	1,50	1,30-1,73	47	1,08	0,79-1,48	85	1,58	1,24-2,02	150	1,50	1,25-1,80
	Tous cancers				Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
Antécédent familial de cancer colorectal au premier degré																
Non	1285640	605	1,00	référence	367	1,00	référence	213	1,00	référence	165	1,00	référence	203	1,00	référence
Oui	136452	87	1,14	0,91-1,42	55	1,16	0,87-1,54	28	1,09	0,73-1,61	24	1,09	0,71-1,68	31	1,20	0,82-1,76

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes du côlon vs adénomes du rectum : 0,06.

*P*<sub>homogénéité</sub> adénomes du côlon droit vs adénomes du côlon gauche : 0,72.

*P*<sub>homogénéité</sub> cancers du côlon vs cancers du rectum : 0,79.

*P*<sub>homogénéité</sub> cancers du côlon droit vs cancers du côlon gauche : 0,74.

### 3.4. Interaction entre antécédents familiaux de cancer colorectal et antécédents personnels de coloscopie

Il existait une interaction entre les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et les antécédents personnels de coloscopie à la limite de la significativité statistique ( $P_{\text{interaction}} = 0,06$ ). Les analyses stratifiées sont présentées dans le Tableau 32. Dans la strate de femmes n'ayant jamais eu de coloscopie, les antécédents familiaux de cancer colorectal étaient associés à une augmentation de risque de cancer (RR = 1,80 ; IC 95% = 1,36-1,61), alors que dans la strate des femmes ayant déjà bénéficié au moins une fois d'une coloscopie, les antécédents familiaux de cancer colorectal n'étaient pas significativement associés au risque de cancer colorectal (RR = 1,10 ; IC 95% = 0,76-1,61).

**Tableau 32 : Risques relatifs de tumeurs colorectales associés aux antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, stratifiés sur la présence ou non d'antécédents personnels de coloscopie (1990-2008, n = 92078).**

Antécédent familial de cancer colorectal au premier degré	Femmes n'ayant jamais eu de coloscopie				Femmes ayant bénéficié au moins une fois d'une coloscopie avant la fin du suivi			
	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
<b>Tous cancers</b>								
Non	771686	464	1,00	référence	513955	141	1,00	référence
Oui	39235	53	1,80	1,36-2,40	97218	34	1,10	0,76-1,61
<b>Cancers du côlon</b>								
Non	771686	282	1,00	référence	513955	86	1,00	référence
Oui	39235	33	1,82	1,27-2,61	97218	22	1,17	0,73-1,87
<b>Cancers du rectum</b>								
Non	771686	165	1,00	référence	513955	48	1,00	référence
Oui	39235	19	1,88	1,17-3,03	97218	9	0,88	0,43-1,80
<b>Cancers du côlon droit</b>								
Non	771686	112	1,00	référence	513955	53	1,00	référence
Oui	39235	12	1,60	0,88-2,92	97218	12	1,02	0,55-1,91
<b>Cancers du côlon gauche</b>								
Non	771686	170	1,00	référence	513955	33	1,00	référence
Oui	39235	21	1,97	1,25-3,10	97218	10	1,38	0,68-2,79

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

Les analyses stratifiées selon les antécédents personnels de coloscopie et prenant en compte la localisation des tumeurs ont mené à des résultats similaires, avec une association positive entre antécédents familiaux de cancer colorectal et risque de cancer uniquement chez les femmes n'ayant jamais eu de coloscopie, quelle que soit la localisation considérée. Cependant, les tests d'interaction n'étaient pas statistiquement significatifs pour ces analyses.

### **3.5. Analyses complémentaires**

#### **a. Prise en compte d'un délai entre la coloscopie et la fin de suivi**

Dans une analyse de sensibilité, les analyses des associations entre les antécédents personnels de coloscopie et le risque de cancer colorectal ont été reproduites en imposant un délai minimal d'un an entre la date de déclaration de coloscopie et la date de fin de suivi (et donc de diagnostic de cancer pour les cas), afin d'éviter de prendre en compte comme ayant un antécédent de coloscopie, des femmes qui n'auraient déclaré qu'une seule coloscopie très peu de temps avant la date de diagnostic (cette coloscopie serait alors celle de diagnostic du cancer). Les résultats, présentés en Annexe Q, étaient globalement similaires à ceux présentés dans le Tableau 29.

#### **b. Stratification selon la date de 2002**

Nous avons stratifié les analyses sur l'association entre coloscopie et risque de cancer colorectal sur la date de 2002, afin d'estimer l'effet de la mise en place du dépistage organisé (à partir de 2002) sur les associations observées. Les résultats sont présentés dans le Tableau 33. Les associations obtenues étaient similaires selon la période considérée à part pour le rectum, pour lequel l'association était plus marquée et significative uniquement pour la période la plus récente.

**Tableau 33 : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux antécédents personnels de coloscopie, stratifiés selon la date de 2002 (1990-2008, n = 92078).**

Antécédent personnel de coloscopie	Suivi entre 1990 et 2002			Suivi entre 2002 et 2008		
	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
<b>Tous cancers</b>						
Non	295	1,00	référence	222	1,00	référence
Oui	75	0,59	0,45-0,76	100	0,57	0,45-0,73
<b>Cancers du côlon</b>						
Non	178	1,00	référence	138	1,00	référence
Oui	41	0,50	0,35-0,71	67	0,61	0,46-0,83
<b>Cancers du rectum</b>						
Non	111	1,00	référence	73	1,00	référence
Oui	30	0,68	0,45-1,03	27	0,47	0,30-0,74
<b>Cancers du côlon droit</b>						
Non	73	1,00	référence	52	1,00	référence
Oui	24	0,73	0,46-1,17	41	0,99	0,65-1,51
<b>Cancers du côlon gauche</b>						
Non	105	1,00	référence	86	1,00	référence
Oui	17	0,35	0,21-0,58	26	0,38	0,24-0,60
<b>Cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2</b>						
Non	147	1,00	référence	97	1,00	référence
Oui	40	0,61	0,43-0,88	47	0,59	0,41-0,84
<b>Cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4</b>						
Non	135	1,00	référence	113	1,00	référence
Oui	28	0,49	0,32-0,74	45	0,52	0,37-0,74

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté l'âge, sur l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

### c. Autres interactions recherchées

Les interactions entre les antécédents personnels de coloscopie et les troubles du transit intestinal ou l'IMC n'étaient pas significatives.

#### **4. Discussion**

Dans cette étude de cohorte de femmes françaises, nous avons mis en évidence qu'un antécédent personnel de coloscopie était associé à une diminution de risque de cancer colorectal. Cependant, cette diminution de risque n'était significative que sur les cancers distaux (côlon gauche et rectum), alors que nous n'avons pas observé d'association sur les cancers du côlon droit. D'autre part, nous avons observé une association positive entre les antécédents familiaux de cancer au premier degré et le risque de tumeur colorectale, cette association étant plus marquée sur les phases précoces de la cancérogénèse colorectale (adénomes et notamment non avancés), que sur les phases plus tardives (cancers, notamment diagnostiqués à des stades avancés). Enfin, bien que l'interaction entre antécédent personnel de coloscopie et antécédent familial de cancer soit à la limite de la significativité statistique, nous avons mis en évidence que par rapport aux femmes n'ayant ni antécédent de coloscopie ni antécédent familial de cancer, seules les femmes avec un antécédent familial de cancer et sans antécédent de coloscopie étaient à risque plus élevé de cancer colorectal, alors que les femmes ayant eu une coloscopie, qu'elles aient ou non un antécédent familial de cancer colorectal, étaient à risque diminué, et dans les mêmes proportions, de cancer colorectal.

##### **4.1. Antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer colorectal**

###### **a. Selon les caractéristiques des cancers**

L'association inverse entre antécédents personnels de coloscopie et risque de cancer colorectal a déjà été largement mise en évidence dans la littérature (Partie I : 2.3.). Cependant, des études récentes ont soulevé un doute quant à l'efficacité de la coloscopie sur la réduction de risque du cancer du côlon droit, d'où un doute sur l'intérêt de la coloscopie par rapport à la sigmoïdoscopie (77;79-81), la coloscopie étant plus contraignante et plus onéreuse que la sigmoïdoscopie. Cependant, dans une autre étude récente, si l'association inverse entre coloscopie et risque de cancer était moins marquée pour les cancers proximaux que pour les cancers distaux, elle était significative dans les deux sites (74). Nos résultats sont également en faveur de l'absence de réduction de risque pour le côlon proximal, même si la discrète réduction de risque pour les cancers avancés suggère un bénéfice modeste pour ce site. Cependant, toutes les coloscopies n'ayant pu être validées dans notre étude, il est possible que nos résultats soient le reflet non pas d'un manque d'efficacité de la coloscopie dans le côlon

droit mais plutôt d'adénomes non diagnostiqués dans le côlon droit lors des coloscopies antérieures qui auraient pu être incomplètes.

Différentes hypothèses ont été envisagées pour expliquer les différences observées d'efficacité de la coloscopie entre les parties proximale et distale du cadre colorectal. Certaines ont trait à une qualité de préparation du côlon souvent moins bonne dans la partie proximale que distale ou à l'expérience de l'opérateur (le côlon droit étant la dernière partie explorée, c'est aussi la plus difficile à atteindre) ; ces aspects peuvent être améliorés. Une autre hypothèse repose plutôt sur les caractéristiques des tumeurs qui seraient différentes dans le côlon droit et particulièrement difficiles à repérer, même pour un opérateur performant, en particulier la présence de plaques villosités planes ; il est donc important de bien connaître les différents types de tumeurs selon leur localisation, mais aussi que se développent des techniques permettant de les repérer à la coloscopie. L'utilisation des techniques innovantes de chromoendoscopie virtuelle (*NBI* ou *FICE*) ou non virtuelle (l'indigo carmin), de biopsie optique ou d'imagerie par fluorescence (Partie I : 2.3.c .ii.) permettront peut-être de surmonter ces difficultés.

En plus de cette différence d'association entre côlon droit et côlon gauche, nous avons observé une association un peu plus marquée sur les cancers du côlon gauche que sur ceux du rectum. Parmi les études citées précédemment, la majorité n'ont pas présenté leurs résultats en séparant les cancers du côlon gauche de ceux du rectum (77;79;81). Seules deux études allemandes récentes ont mis en évidence soit des associations similaires entre cancers du côlon gauche et cancers du rectum (74), soit une association plus marquée sur les cancers du rectum que sur ceux du côlon gauche, bien que cette dernière étude ne repose que sur très peu de cas pour ces analyses (80).

Quelques études avaient également pris en compte le stade au diagnostic des cancers (Partie I : 2.3.). Les résultats étaient assez peu homogènes entre études. Deux d'entre elles (71;72) avaient mis en évidence une association plus marquée sur les cancers diagnostiqués à un stade avancé que sur les cancers diagnostiqués à un stade précoce. Cependant, elles reposaient sur de petits effectifs, et les intervalles de confiance des associations obtenus sur les stades peu avancés et avancés se chevauchaient. Une étude sur le suivi après polypectomie a également montré que les cancers détectés après polypectomie, l'étaient souvent à un stade précoce (73). En revanche, deux études plus récentes (74;75), n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité de la coloscopie selon le stade au diagnostic des tumeurs. Nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature, avec des associations un peu plus fortes sur les cancers

diagnostiqués au stade 3 ou 4 qu'au stade 1 ou 2, mais sans hétérogénéité significative. Une seule étude, sur peu de cas, avait pris en compte simultanément le stade au diagnostic et la localisation des tumeurs (71) ; elle n'avait mis en évidence de différence selon le stade au diagnostic que sur les tumeurs distales et n'observait aucune association quel que soit le stade sur les tumeurs proximales. Dans notre étude, la différence la plus marquée selon le stade, bien que non statistiquement significative, concernait les cancers du côlon droit ; ces données suggèrent donc que si la coloscopie est globalement peu efficace pour prévenir les cancers du côlon droit, elle permettrait quand même de diagnostiquer les cancers notamment proximaux plus souvent à un stade précoce qu'à un stade avancé. D'autre part, les études trouvant le moins de différence selon le stade au diagnostic sont aussi les plus récentes, suggérant une amélioration de l'efficacité des coloscopies au cours du temps et donc une diminution de risque de cancers diagnostiqués à un stade tardif, mais aussi de ceux diagnostiqués à un stade plus précoce. Cependant, nos analyses stratifiées sur la date (avant et après 2002, correspondant à la médiane de l'étude et au début de mise en place du dépistage) n'ont pas permis d'observer d'associations plus marquées pour la période la plus récente en ce qui concerne le côlon droit, infirmant l'hypothèse de coloscopies plus performantes pour la prévention de ces cancers après 2002.

b. Selon les caractéristiques du suivi de coloscopies

Plusieurs études se sont attachées à étudier l'effet du délai depuis la dernière coloscopie sur le risque de cancer colorectal, et ont souvent observé que les associations inverses observées persistaient pour des durées supérieures à 10 ans (72;75-78). Nous ne disposions pas de dates précises de coloscopies, ce qui ne nous a pas permis de mener des analyses similaires (Partie V : 4.4.). En revanche, à défaut d'avoir le nombre de coloscopies passées, nous avons approché cette notion par le nombre de questionnaires auxquels une coloscopie a été déclarée. Cette variable est susceptible d'être entachée d'erreurs de classement, soit que certaines femmes aient mentionné sur plusieurs questionnaires la même coloscopie, soit qu'elles aient omis de mentionner une nouvelle coloscopie. Cependant, cette variable nous a permis de mettre en évidence que le risque de cancer colorectal était diminué de façon plus importante quand les femmes avaient déclaré une coloscopie dans plusieurs questionnaires que lorsqu'elles en avaient déclaré une seule fois. Une autre étude avait rapporté des résultats similaires, avec un effet plus prononcé lors de coloscopies multiples (75). Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que le risque de ne pas avoir repéré une lésion est plus faible après plusieurs coloscopies qu'après une seule.

Dans notre étude, chez les femmes ayant déclaré au moins deux coloscopies, les résultats devenaient identiques pour le côlon gauche et le rectum, et étaient un peu plus nets en ce qui concerne le côlon droit. Il a été estimé que le « temps de séjour », c'est-à-dire le temps entre l'apparition du cancer et son diagnostic, est maximum, estimé à 6,4 ans pour les cancers du côlon gauche, mais seulement de 3,5 ans pour les cancers du côlon droit, et 2,6 ans pour les cancers du rectum (282). Or plus ce temps est court, plus la probabilité de dépister un cancer est faible, et plus le risque de cancer « de l'intervalle » entre deux examens de dépistage est élevé. Les âges au diagnostic décrits selon la localisation et le stade au diagnostic dans notre population étaient cohérents avec les estimations de cette étude. Nos données suggèrent donc que les pratiques actuelles de coloscopie sont efficaces surtout pour les tumeurs du côlon gauche. En cas d'adénome du côlon droit ou du rectum, il faudrait peut-être préconiser un rythme de contrôle de coloscopie ou de rectoscopie plus fréquent, à deux ans au lieu des trois ans préconisés. Mais la première étape serait sans doute d'appliquer à tout le monde au moins les recommandations actuelles, nos données suggérant que même dans une population éduquée et assez consciente de sa santé, le dépistage est encore réalisé de façon incomplète notamment chez les sujets aux antécédents familiaux de cancer colorectal.

Nous avons stratifié nos analyses en fonction de l'année 2002, qui correspond à peu près à l'année de lancement de la phase pilote du dépistage du cancer colorectal. En dehors de la signification de cette année vis-à-vis du dépistage, on pourrait penser qu'une amélioration de la qualité des coloscopies et de l'exhaustivité de celles-ci aurait pu avoir lieu au cours des dernières années, et donc que les associations seraient plus marquées après 2002 qu'avant. Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les associations observées avant 2002 et celles observées après, sauf une faible amélioration pour les cancers du rectum. Cependant, nous n'avons peut-être pas la puissance nécessaire pour observer une possible amélioration sur des périodes encore plus récentes, qui pourraient plus concerner les tumeurs proximales.

#### **4.2. Antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et risque de tumeurs colorectales**

La littérature sur les liens entre les antécédents familiaux de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré et le risque de tumeurs colorectales est abondante (Partie I : 2.4.) et a déjà donné lieu à la publication de plusieurs méta-analyses (46;86). Les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré ont généralement été associés à un doublement de risque d'adénome ou de cancer colorectal. D'autres études ont spécifié les

relations entre antécédent familial et risque d'adénomes colorectaux selon les caractéristiques des adénomes et ont mis en évidence des associations plus fortes sur les gros adénomes ou les adénomes avancés ainsi que sur la croissance des adénomes (47;86;88). Nos résultats sont donc en partie cohérents avec ceux de la littérature, puisque nous observons également une association dans le sens d'une augmentation de risque. En revanche, seules les associations sur les adénomes sont significatives et notamment sur les adénomes non avancés, alors que l'association est non significative sur les cancers. Bien que le nombre de cas de cancer ayant un antécédent familial de cancer colorectal soit assez restreint et que ces associations soient donc à interpréter avec précaution, nos résultats peuvent quand même être expliqués de manière cohérente avec ceux de la littérature : ils pourraient être le signe d'une efficacité du programme de dépistage mis en place en France chez les personnes ayant des antécédents, qui se verraient alors diagnostiquer plus souvent leurs lésions au stade de l'adénome qu'au stade du cancer (voir aussi Partie V : 3.4. et 4.3.).

D'autre part, nous avons également mis en évidence une association plus importante sur les adénomes du côlon que sur ceux du rectum avec une hétérogénéité à la limite de la significativité statistique. Nous avons observé le même type de différence sur les cancers, bien que le test d'hétérogénéité ne soit pas statistiquement significatif. Les méta-analyses sur les cancers ont également observé des associations plus fortes sur le côlon que sur le rectum (45;46;87), sans différence entre le côlon droit et le côlon gauche (87). Concernant les adénomes, la majorité des études n'ont pas pris en compte la localisation des tumeurs (283-287). En revanche, celles ayant pris en compte cette notion ont généralement observé que les personnes ayant des antécédents familiaux de cancers développaient plus souvent un adénome proximal par rapport aux personnes sans antécédent familial (89;288;289). Nos résultats ne sont donc que partiellement en accord avec ceux de la littérature.

#### **4.3. Interaction entre antécédent familial de cancer colorectal et antécédent personnel de coloscopie**

Nous avons mis en évidence une interaction à la limite de la significativité statistique entre les antécédents personnels de coloscopie et les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré. A notre connaissance une seule étude (74) avait réalisé des analyses similaires en stratifiant sur les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré et avait également observé que l'association entre coloscopie et risque de cancer colorectal était similaire chez les sujets avec ou sans antécédent familial de cancer colorectal au premier

degré. A ces résultats, on peut ajouter quelques études ayant été réalisées chez des sujets ayant tous au moins un antécédent familial de cancer colorectal au premier degré, et ayant également mis en évidence une efficacité de la coloscopie dans la prévention des cancers colorectaux chez ces personnes (89-92). L'ensemble de ces résultats suggèrent que les recommandations actuellement en vigueur en France pour cette partie de la population à haut risque seraient efficaces, et sont donc un argument supplémentaire à l'appui de ces campagnes de prévention.

#### **4.4. Forces et limites de l'étude**

Certaines forces et limites sont similaires à celles présentées pour les autres analyses, comme le caractère prospectif, la taille de la population, le long suivi et les mises à jour régulières, permettant un ajustement sur de multiples facteurs, ainsi que les forces ayant trait à la validation des données de maladie, ou les limites concernant les caractéristiques de la population.

Cependant, il convient de rappeler les limites de la variable « coloscopie » que nous avons exploitée. Cette variable a été auto-déclarée dans chaque questionnaire. Une étude de validation a révélé une bonne concordance entre l'auto-déclaration et les véritables examens passés pour la variable considérée en codage « jamais »/ « au moins une fois » (Partie II : 2.3.). Ce résultat était comparable à celui d'une autre étude de validation effectuée en Allemagne (249). En revanche, l'auto-déclaration à plusieurs questionnaires d'une coloscopie pouvait signifier deux choses : soit le fait d'avoir passé plusieurs coloscopies, correspondant alors à la façon dont nous nous attendions à ce que les questionnaires soient remplis ; soit le fait de déclarer la même coloscopie à plusieurs questionnaires. Malheureusement, il ne nous était pas possible de distinguer les deux possibilités. Nos résultats selon le nombre de déclarations de coloscopie sont donc à interpréter avec précaution. D'autre part, nous ne disposons pas des dates précises de coloscopie, ce qui ne nous a pas permis de mener des analyses précises selon l'âge à la première coloscopie ou selon la période à laquelle les coloscopies ont été passées. Enfin, bien qu'une question demande de renseigner le résultat de la coloscopie lorsque les femmes en déclaraient une, nous n'avons pas non plus pu mettre en œuvre d'analyse selon les résultats des coloscopies antérieures, car il est apparu dans l'étude de validation que la notion de normalité de la coloscopie différait entre femmes, mais aussi entre médecins.

Bien que disposant de l'information, nous n'avons pas pu effectuer d'analyses selon le nombre d'antécédents de cancer colorectal au premier degré car le nombre de cas de cancers ou d'adénomes ayant eu un antécédent familial de cancer colorectal chez plus d'un apparenté au premier degré était beaucoup trop faible pour pouvoir avoir une puissance statistique suffisante (6 cas de cancer et 17 cas d'adénome).

Enfin, nous avons à nouveau effectué un grand nombre de tests, il n'est donc pas à exclure que certaines associations observées soient dues au hasard.

#### **4.5. Conclusions**

Nous avons mis en évidence, de façon cohérente avec la littérature que le fait d'avoir passé une coloscopie était associé à une diminution de risque de cancers colorectaux, cette association étant restreinte aux cancers distaux. Cependant, nous avons observé que le fait de déclarer une coloscopie dans plusieurs questionnaires, sous-entendant un suivi régulier des patientes, était associé à une diminution de risque plus importante, notamment dans le côlon droit et le rectum. A cela il faut aussi ajouter que la coloscopie était associée à une diminution de risque de tumeurs avancées plus forte que pour les tumeurs diagnostiquées à un stade précoce. Tous ces arguments sont donc en faveur d'une efficacité de la coloscopie même en ce qui concerne le côlon droit, et plaident donc en faveur de l'efficacité de la coloscopie par rapport à la sigmoïdoscopie puisque que seulement une très faible proportion des femmes atteintes d'une tumeur au côlon droit était également porteuse d'une tumeur dans le côlon gauche ou le rectum (0 % pour les cancers et environ 19 % pour les adénomes). Enfin, nos résultats rejoignent ceux de la littérature et sont un argument de plus en faveur des recommandations de coloscopie chez les personnes ayant au moins un antécédent familial de cancer colorectal chez un apparenté au premier degré. Nous avons de plus observé que le risque de développer un cancer colorectal chez ces personnes, dès lors qu'elles ont passé une coloscopie, reviendrait à un niveau égal à celui de personnes ayant passé une coloscopie mais sans antécédent familial. Cependant les analyses par sous-groupes reposant sur un faible nombre de cas, ces résultats seront à confirmer dans des études ultérieures.

## **PARTIE VI. DISCUSSION GENERALE**

---

### **1. Résumé des principaux résultats**

L'objectif de cette thèse était de mieux connaître l'influence de divers facteurs sur le risque de développer une tumeur colorectale, en étudiant ces facteurs selon la filiation adénome-cancer. La cohorte E3N, avec sa large population d'étude suivie pendant près de 20 ans présentait l'avantage de disposer de données prospectives et d'un nombre important de cas d'adénomes ou de cancers, permettant des analyses par sous-groupes, et notamment selon la localisation des tumeurs. Cette étude est l'une des rares permettant d'analyser l'influence d'un même facteur sur le risque de tumeurs bénignes et malignes au sein de la même population ; nous avons donc pu estimer les associations tout au long de la séquence adénome-cancer, de l'adénome non avancé au cancer diagnostiqué à un stade tardif, en passant par les adénomes avancés et les cancers diagnostiqués à un stade précoce. Enfin, la richesse des données mises à disposition a permis d'explorer des associations encore peu décrites dans la littérature (anthropométrie dans l'enfance) ou importantes pour le contexte français de par des habitudes de prescriptions de THM assez différentes en France par rapport à celles d'autres pays. Cependant, un très grand nombre de tests statistiques ont été effectués au cours de cette thèse, certains résultats pourraient donc être attribuables au hasard, et d'autres études sont donc nécessaires pour confirmer les résultats présentés dans ce travail.

D'autre part, nos résultats doivent être interprétés en situant notre population par rapport à d'autres populations. Les caractéristiques des cas de cancer colorectal de notre population sont assez similaires à celles de la population générale française ou américaine ; en revanche, la proportion de cas d'adénomes avancés est plus importante dans notre population que dans celle du registre bourguignon des tumeurs digestives (31). Cette différence peut s'expliquer par plusieurs facteurs : d'une part, notre population est bornée à certaines tranches d'âge ; d'autre part, les adénomes avancés ont pu être présentés comme plus graves par les gastro-entérologues aux patientes, qui de ce fait s'en souviennent mieux et nous les signaleraient de façon plus systématique ; enfin nous avons une proportion plus élevée que dans le registre bourguignon d'adénomes situés dans le côlon droit, ce qui peut expliquer un taux élevé de contingents villeux. Il est cependant important de noter que les associations généralement décrites dans la littérature ont pour la plupart été également observées dans notre population, notamment en ce qui concerne les adénomes (Annexe R).

Nous nous sommes intéressés à trois expositions principales : l'anthropométrie, le traitement hormonal de la ménopause et le dépistage par l'intermédiaire de la coloscopie. Ces trois facteurs sont liés entre eux, puisque la ménopause et les THM sont susceptibles d'interagir sur l'anthropométrie et que la prescription de THM est également potentiellement associée à l'importance du suivi médical, dans lequel on peut inclure les coloscopies. De plus, ces trois facteurs font l'objet de débats de santé publique actuellement.

Dans un premier temps (Partie III), nous avons confirmé, dans une population féminine, l'association positive entre le surpoids ou l'obésité et le risque de tumeur colorectale, qui avait jusqu'alors été décrite dans la littérature de façon plus convaincante chez les hommes que chez les femmes. Mais surtout, cette association ne s'observait qu'avec le tour de taille (marqueur de l'obésité abdominale) et n'existait pas avec le tour de hanches (marqueur de l'obésité gynoïde), pour les adénomes comme pour les cancers. D'autre part, nous avons mis en évidence une augmentation de risque d'adénomes du côlon gauche avec un IMC croissant, dès 22 kg/m<sup>2</sup>, c'est-à-dire pour un IMC encore considéré comme normal selon les critères OMS. Nous avons également observé des associations entre l'anthropométrie à la naissance ou dans l'enfance et le risque de développer des tumeurs colorectales à l'âge adulte, avec une association positive entre le poids de naissance et le risque de cancer ou d'adénome colorectal et une association inverse entre une silhouette corpulente dans l'enfance et le risque d'adénome du rectum. Enfin, nous avons observé pour toutes les variables prises en compte dans ces analyses des différences d'associations entre les adénomes du côlon et du rectum, mais aussi entre les adénomes du côlon droit et du côlon gauche, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle, malgré leur proximité, ces sites relèvent de facteurs étiologiques en partie différents.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les associations entre la prise de traitement hormonal de la ménopause (THM) et le risque de tumeurs colorectales (Partie IV). Nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre la prise de THM et le risque de cancer ou d'adénome colorectal. Cependant, nous avons observé une association significative positive entre la prise d'estrogènes seuls et le risque d'adénome, alors que l'association était inverse avec le risque de cancer. Nos résultats concernant les cancers étaient cohérents avec ceux de la littérature, alors les données publiées étaient également plutôt en faveur d'une association inverse avec le risque d'adénome, soit à l'opposé de nos résultats, qui ne sont donc pas facilement interprétables. Une première hypothèse reposerait sur un effet opposé des estrogènes selon le stade de la cancérogénèse, favorisant l'initiation des tumeurs (adénomes

non avancés) et inhibant leur progression (adénomes avancés et cancers). Cependant, cette hypothèse n'est pas étayée par les données de la littérature, tant sur le plan biologique qu'épidémiologique. Une hypothèse plus plausible serait celle d'un biais de dépistage. Nous avons mis en évidence une interaction à la limite de la significativité statistique entre prise d'estrogènes seuls et coloscopie, une fréquence plus élevée d'antécédents personnels de coloscopie chez les utilisatrices d'estrogènes seuls et une association positive entre risque d'adénome et antécédents de fibrome utérin ou d'hystérectomie. Ces résultats sont donc plutôt en faveur de l'hypothèse suivante : les femmes ayant un fibrome utérin seraient à plus haut risque d'adénome colorectal (ce qui demande à être confirmé dans d'autres études) ; celles bénéficiant d'une hystérectomie se verraient proposer plus souvent que les autres une coloscopie, peut-être pour bilan complet d'anémie ou pour bilan de douleurs abdominales ; après hystérectomie, elles se verraient proposer un traitement par THM, de type estrogènes seuls ; la résection des adénomes les mettrait à plus faible risque de cancer, surtout de cancers du côlon gauche et du rectum, comme nous l'avons mis en évidence dans notre étude sur les coloscopies. Cependant, cette hypothèse ne peut pas être complètement testée dans le cadre de notre étude. Si cette hypothèse ne peut cependant rendre compte des résultats de la littérature, en raison de pratiques de dépistage assez différentes de celles de la France, elle permet d'ouvrir des voies de recherche pour comprendre s'il existe un bénéfice réel des THM en termes de prévention de la carcinogenèse colorectale.

Enfin, dans la dernière partie, nous nous sommes attachés à investiguer une question assez débattue actuellement, qui est celle de l'efficacité de la coloscopie dans la prévention des cancers colorectaux (Partie V). De façon cohérente avec de récentes études, nous avons mis en évidence que le fait d'avoir passé une coloscopie était associé à une diminution de risque de cancer distal, tandis que le risque de cancer proximal était peu modifié. Cette association était plus marquée avec les cancers diagnostiqués à un stade tardif, y compris sur les cancers du côlon droit. Enfin, nous avons observé que le fait d'avoir passé une coloscopie était associé à la même diminution de risque de cancer colorectal que les personnes aient un antécédent de cancer colorectal au premier degré ou pas. Ces données suggèrent donc une efficacité des campagnes de prévention mises en place pour les personnes à haut risque de cancer colorectal ; le sur-risque de cancer chez des apparentés au premier degré d'un sujet atteint de cancer colorectal serait essentiellement un sur-risque d'adénomes, et leur résection permettrait d'abaisser le niveau de risque à celui de l'ensemble de la population.

## **2. Synthèse et conclusions en termes de santé publique**

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes françaises et sa survie à 5 ans reste encore aujourd'hui relativement modérée, de l'ordre de 55%. L'amélioration de sa prévention primaire est donc un enjeu de santé publique important et passe par une meilleure connaissance des facteurs de risque de cancers mais aussi d'adénomes. Comme nous l'avons présenté dans la première partie de ce travail, l'obésité chez l'adulte mais aussi chez l'enfant, est également un enjeu majeur de santé publique actuellement (Partie I : 3.1.), et d'importants efforts ont été déployés afin de diminuer la prévalence du surpoids et de l'obésité. Cette campagne de prévention de l'obésité, surtout axée sur la prévention du diabète et des risques cardio-vasculaires, pourrait donc être bénéfique également en termes de prévention du cancer colorectal. Nous avons mis en évidence que l'association entre risque d'adénome et IMC était observée dès un IMC supérieur à 22kg/m<sup>2</sup> pour les adénomes du côlon gauche. Ces résultats renforcent donc les recommandations de maintenir un IMC plutôt dans la zone basse des valeurs considérées comme normales, soit en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup>. Ce résultat, déjà observé dans notre cohorte pour d'autres localisations tumorales, en particulier les cancers de la thyroïde, devra être confirmé dans d'autres populations comportant une proportion suffisamment importante de personnes dans la catégorie d'IMC normal, et pour d'autres pathologies. Il pose aussi la question de l'homogénéité du risque de maladie au sein du groupe de personnes ayant un IMC considéré comme normal selon les critères de l'OMS.

Nous avons également observé une association entre l'anthropométrie à la naissance ou dans l'enfance et le risque de développer un cancer ou un adénome colorectal à l'âge adulte. La littérature sur le sujet est trop limitée et nos résultats sont trop isolés pour permettre d'interpréter ces résultats dans une optique de santé publique. Néanmoins, en considérant que de telles associations ont été décrites avec le diabète de type II, ce dernier étant par ailleurs associé au risque de cancer colorectal, nos résultats sont cohérents avec la littérature. D'autre part, compte tenu de la prévalence importante de l'obésité infantile, nos résultats, s'ils sont confirmés par d'autres études, incitent à renforcer les mesures visant à réduire le surpoids et l'obésité chez les enfants, ou à éviter la naissance de bébés de poids de naissance trop élevé. Ils pourraient également permettre d'inclure ces paramètres dans les algorithmes définissant le niveau de risque pour adapter le dépistage.

La prescription de THM a largement diminué durant la dernière décennie, après la publication de l'essai randomisé de la WHI et d'études observationnelles prospectives, qui remettaient

totalemment en cause la balance bénéfices-risques de ces traitements vis-à-vis du risque de maladies cardio-vasculaires et de cancer du sein. Dans ce contexte, un bénéfice éventuel des THM sur le risque de tumeurs colorectales reste secondaire dans l'estimation de la balance bénéfices-risques. De plus, si la majorité des études a mis en évidence une association inverse entre la prise de THM et le risque de tumeurs colorectales, nos analyses suggèrent qu'un biais de dépistage pourrait jouer un rôle, diminuant encore le bénéfice potentiel de ces traitements. Notre étude a été effectuée dans le but d'avoir une estimation des associations entre la prise de THM et le risque de tumeurs colorectales dans le contexte français, puisque les prescriptions sont assez différentes de celles des pays anglo-saxons (Partie I : 4.1.), ainsi que pour préciser les associations selon les types de THM. Nos résultats inattendus et peu en accord vis-à-vis de la littérature en ce qui concerne les adénomes ne semblent pas attribuables aux spécificités des formulations de THM utilisés en France. En revanche, ils nous ont amené à étudier un possible biais de dépistage en lien avec l'utilisation des THM, en particulier en ce qui concerne la pratique de coloscopies. Si nos résultats ne sont pas généralisables, cette question d'un biais potentiel mérite d'être explorée dans d'autres études, d'autant plus que certaines études biologiques plaident en faveur d'un rôle potentiellement néfaste de taux élevés d'estrogènes endogènes vis-à-vis du risque de cancer colorectal chez des femmes ménopausées. Les données disponibles, bien que majoritairement en faveur d'un effet bénéfique des THM sur la cancérogénèse colorectale, ne sont donc pas homogènes. Si nos résultats étaient observés dans d'autres contextes, ils inciteraient à revoir la balance bénéfices-risques des THM.

Enfin, un aspect important de la prévention des tumeurs colorectales réside dans l'évaluation de l'efficacité des programmes de dépistage. Ainsi les résultats de la littérature associés aux nôtres plaident en faveur d'une grande efficacité de la coloscopie dans la prévention des tumeurs distales. En revanche, les associations sont modestes et non significatives avec les tumeurs proximales, ce qui amène à douter de l'intérêt de la coloscopie par rapport à la sigmoïdoscopie, moins coûteuse et moins contraignante. Cependant, nos résultats d'une association renforcée pour plusieurs déclarations de coloscopies ou pour les tumeurs diagnostiquées à un stade avancé, couplés à des résultats récemment publiés ne montrant pas de différence significative selon la localisation, suggèrent que l'amélioration des pratiques pourrait aboutir à une réduction de risque également des cancers proximaux. L'analyse des deux périodes avant et après 2002 est pour l'instant en faveur d'une amélioration de la prévention des tumeurs du rectum essentiellement, il est donc essentiel de poursuivre

l'analyse des données pour la période la plus récente, pour juger de l'impact de nouvelles techniques de dépistage (chromoendoscopie virtuelle par exemple) ou de traitement (mucosectomie par exemple) dans la prévention des cancers sur plaque villositaire du caecum.

Enfin, nous avons mis en évidence que les femmes ayant un antécédent familial de cancer colorectal, et qui ont bénéficié d'une coloscopie avaient un risque de cancer colorectal similaire à celui des femmes sans antécédent et ayant bénéficié d'une coloscopie. Ce résultat est en faveur de l'efficacité de la politique de prévention des cancers colorectaux chez les personnes à haut risque de cancer colorectal dans la population française.

### **3. Perspectives de recherche**

Nos analyses ont permis de mettre en évidence des résultats originaux qui débouchent sur de nouvelles pistes de recherche concernant les facteurs de risque des tumeurs colorectales.

Un des principaux apports de ce travail réside dans la mise en évidence de facteurs de risque partiellement différents selon la localisation des tumeurs colorectales, entre le côlon et le rectum, comme cela avait déjà été décrit pour plusieurs facteurs dans la littérature, mais aussi entre côlon droit et côlon gauche. Ces différences sont tout à fait cohérentes avec les hypothèses actuelles des mécanismes de cancérogenèse colorectale, même si les mécanismes expliquant des phénomènes de carcinogenèse différents le long du cadre colique ne sont pas encore parfaitement compris. Cependant, la majorité des études ne prenaient en compte les tumeurs colorectales que comme une entité unique, pour certaines car elles ne disposaient pas de données suffisamment précises sur le site des tumeurs, pour d'autres car elles ne disposaient pas d'une puissance statistique suffisante pour mener des analyses stratifiées, mais également parce que le cadre colorectal a longtemps été considéré sur le plan épidémiologique comme une entité unique. Si la connaissance des facteurs de risque propres à chaque localisation n'amènera probablement pas à émettre des recommandations spécifiques, elle permettra de mieux comprendre les discordances entre études et les mécanismes de cancérogenèse, et permettra donc de mieux prévenir ces tumeurs.

Une autre question soulevée par les résultats présentés concerne le possible biais de dépistage lié à la prescription des THM et notamment des estrogènes seuls, et la mise en évidence d'associations entre le risque d'adénomes et les antécédents de maladie bénigne de l'utérus.

Ces résultats préliminaires seront complétés afin de mettre en évidence d'éventuelles associations entre tumeurs colorectales et pathologies tumorales bénignes d'autres organes : soit elles partagent les mêmes facteurs de risque, notamment hormonaux, soit elles relèvent de mécanismes génétiques en partie communs. Il sera intéressant de disposer d'analyses similaires dans d'autres populations afin de vérifier qu'il ne s'agit pas d'associations fortuites. Nous souhaitons également compléter notre étude par une analyse des facteurs associés à la réalisation de coloscopies, ainsi que les facteurs associés à la prise de certains types de THM, notamment les estrogènes seuls. Enfin, les prescriptions de THM ont considérablement évolué au cours des deux dernières décennies. Il serait donc intéressant de mener des analyses sur une population de femmes plus jeunes et ayant bénéficié des nouvelles recommandations de prescriptions.

Enfin, nous avons mis en évidence des associations entre l'anthropométrie dans l'enfance et le risque de tumeurs colorectales. Ces associations ont été très peu étudiées jusqu'ici, en raison des difficultés à obtenir des données fiables sur ce type de variables. Il apparaît nécessaire que nos données soient confirmées dans une cohorte de qualité disposant de données fiables sur l'anthropométrie à la naissance et dans l'enfance. Une des hypothèses envisagées pour expliquer l'association inverse observée entre la silhouette dans l'enfance et le risque d'adénomes du rectum était un mécanisme hormonal. Il est intéressant de noter que dans notre cohorte, une silhouette large vers 8 ans, que nous avons trouvée inversement associée au risque de cancer du rectum a également été trouvée inversement associée au risque de cancer du sein. Des études complémentaires sont envisagées afin de comprendre les liens entre surpoids dans l'enfance et taux hormonaux.

La réalisation de ces études permettra de mieux comprendre la maladie, et ainsi de mettre en place, à terme, des programmes de prévention adaptés.

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Muto T, Kamiya J, Sawada T et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985;28:847-51.
2. Diebold MD, Samalin E, Merle C et al. Colonic flat neoplasia: frequency and concordance between endoscopic appearance and histological diagnosis in a French prospective series. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1795-800.
3. Ross AS, Waxman I. Flat and depressed neoplasms of the colon in Western populations. *Am J Gastroenterol* 2006;101:172-80.
4. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524-37.
5. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:382-90.
6. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
7. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005;47:32-40.
8. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131:1400-7.
9. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2656-64.
10. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
11. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-5.
12. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma--carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 1992;69:883-8.
13. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-62.
14. Saurin JC, Parmentier B, Moussate D. Polyposis adénomateuse familiale. Nouveaux concepts en cancérologie digestive. Rueil-Malmaison: Doin éditeurs 2005:44-53.

15. Frebourg T, Olschwang S. Cancer colorectal héréditaire non polyposique. Nouveaux concepts en cancérologie digestive. Rueil-Malmaison: Doin éditeurs 2005:54-67.
16. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
17. Laurent-Puig P, Lièvre A. Altérations génétiques du cancer colorectal. Nouveaux concepts encancérologie digestive. Rueil-Malmaison: Doin éditeurs 2005:68-82.
18. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088-100.
19. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011.
20. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for research on Cancer 2010. Internet: <http://globocan.iarc.fr>
21. Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-75.
22. Uhry Z, Remontet L, Grosclaude P, Velten M, Colonna M. [Estimating the incidence of colorectal cancer in France from a hospital discharge database, 1999-2003]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009;57:329-36.
23. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011.
24. Hill, C., Doyon, F., and Mousannif, A. Evolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. 2009. Saint-Maurice, France, Institut de veille sanitaire.
25. Bossard N, Velten M, Remontet L et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007;43:149-60.
26. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002;51:60-4.
27. Bossard N, Velten M, Remontet L et al. Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim. *BEH* 2007;thematique 9-10:66-9.
28. Mazeau-Woynar, V. and Cerf, N. Survie attendue des cancers en France : état des lieux. 2010. INCa.
29. Neugut AI, Jacobson JS, De Vivo I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:159-76.

30. Neugut AI, Jacobson JS, Rella VA. Prevalence and incidence of colorectal adenomas and cancer in asymptomatic persons. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:387-99.
31. Cottet V, Jooste V, Bouvier AM, Michiels C, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Time trends in first-diagnosis rates of colorectal adenomas: a 24-year population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:950-9.
32. Rex DK, Petrini JL, Baron TH et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63:S16-S28.
33. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;64:614-26.
34. Gao RN, Neutel CI, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. *J Public Health* 2008;30:194-201.
35. Matanoski G, Tao XG, Almon L, Adade AA, Davies-Cole JO. Demographics and tumor characteristics of colorectal cancers in the United States, 1998-2001. *Cancer* 2006;107:1112-20.
36. Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer* 2010;126:721-32.
37. Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:189-91.
38. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity : a global perspective. Washington DC: AICR, 2009.
39. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
40. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. 2010. London, Imperiale College London. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report.
41. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003548.
42. Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. Lifestyle factors, obesity and the risk of colorectal adenomas in EPIC-Heidelberg. *Cancer Causes Control* 2009.
43. Hauret KG, Bostick RM, Matthews CE et al. Physical activity and reduced risk of incident sporadic colorectal adenomas: observational support for mechanisms

- involving energy balance and inflammation modulation. *Am J Epidemiol* 2004;159:983-92.
44. Ferrucci LM, Sinha R, Graubard BI et al. Dietary meat intake in relation to colorectal adenoma in asymptomatic women. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1231-40.
  45. 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.
  46. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;59:114-24.
  47. Wark PA, Wu K, van't Veer P, Fuchs CF, Giovannucci EL. Family history of colorectal cancer: a determinant of advanced adenoma stage or adenoma multiplicity? *Int J Cancer* 2009;125:413-20.
  48. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765-78.
  49. Wallace K, Grau MV, Ahnen D et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2310-7.
  50. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1012-22.
  51. Cole BF, Logan RF, Halabi S et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:256-66.
  52. Grau MV, Sandler RS, McKeown-Eyssen G et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use after 3 years of aspirin use and colorectal adenoma risk: observational follow-up of a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:267-76.
  53. Din FV, Theodoratou E, Farrington SM et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010;59:1670-9.
  54. Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer* 2010;46:2681-95.
  55. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
  56. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
  57. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.

58. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674-80.
59. Faivre J, Lepage C, Dancourt V. Le dépistage organisé du cancer colorectal en France et en Europe : historique et état des lieux. *BEH* 2009;thématique 2-3:17-9.
60. Haute Autorité de Santé. Place des tests immunologiques de recherche de sang dans les selles (i-FOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. 2008.
61. Guittet L, Guillaume E, Levillain R et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1492-501.
62. [Consensus conference. Prevention, diagnosis and treatment of colon cancer]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:205-26.
63. Canard JM, Heresbach D, Letard JC, Laugier R, CA de la SFED. La coloscopie en France en 2008 : résultats de l'enquête de deux jours d'endoscopie en France. *Acta Endosc* 2010;40:58-65.
64. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
65. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572-5.
66. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995;155:1741-8.
67. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904-10.
68. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20.
69. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-33.
70. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338:b1846.
71. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Colditz GA. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 1998;9:455-62.

72. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer* 2001;85:972-6.
73. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005;129:34-41.
74. 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.
75. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-50.
76. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:622-5.
77. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1128-37.
78. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;295:2366-73.
79. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:494-9.
80. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:89-95.
81. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
82. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;132:96-102.
83. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008;40:284-90.
84. Sabbagh LC, Reveiz L, Aponte D, de AS. Narrow-band imaging does not improve detection of colorectal polyps when compared to conventional colonoscopy: a randomized controlled trial and meta-analysis of published studies. *BMC Gastroenterol* 2011;11:100.

85. Coron E. Nouvelles techniques et visualisation de la muqueuse digestive. *Colon Rectum* 2007;1:175-83.
86. 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.
87. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
88. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas? *Gut* 2003;52:747-51.
89. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35:523-9.
90. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331:1047.
91. Syrigos KN, Charalampopoulos A, Ho JL, Zbar A, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:439-43.
92. Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, Armitage NC. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998;42:71-5.
93. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. Geneva, Switzerland, World Health Organisation. WHO Obesity Technical Report Series 894.
94. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
95. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:13-21.
96. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
97. World Health Organisation. Obésité et surpoids. Aide-mémoire n°311. 2011.
98. Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2182-6.
99. Obepi-ROCHE. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2009. France.
100. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.

101. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010.
102. Lioret S, Touvier M, Dubuisson C et al. Trends in child overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic status. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1092-100.
103. Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera MF, Hercberg S, Castetbon K. Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes* 2009;4:66-72.
104. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004;104:720-6.
105. Kramer MS, Morin I, Yang H et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002;141:538-42.
106. Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:210-7.
107. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011.
108. 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.
109. Harriss DJ, Atkinson G, George K et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11:547-63.
110. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13:4199-206.
111. 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.
112. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
113. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.
114. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:253-63.

115. Neugut AI, Lee WC, Garbowski GC et al. Obesity and colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:359-61.
116. Bird CL, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol* 1998;147:670-80.
117. Sedjo RL, Byers T, Levin TR et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:526-31.
118. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:622-9.
119. Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1012-8.
120. Kono S, Handa K, Hayabuchi H et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:805-11.
121. Honjo S, Kono S, Shinchi K et al. The relation of smoking, alcohol use and obesity to risk of sigmoid colon and rectal adenomas. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1019-26.
122. Shinchi K, Kono S, Honjo S et al. Obesity and adenomatous polyps of the sigmoid colon. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:479-84.
123. Lee GE, Park HS, Yun KE et al. Association between BMI and metabolic syndrome and adenomatous colonic polyps in Korean men. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1434-9.
124. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Meance S, Belghiti C, Faivre J. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer* 2001;39:50-7.
125. Chung YW, Han DS, Park YK et al. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea. *Dig Liver Dis* 2006;38:668-72.
126. Kim Y, Kim Y, Lee S. An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:4.
127. Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Lifestyle as a predictor for colonic neoplasia in asymptomatic individuals. *BMC Gastroenterol* 2006;6:5.
128. Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, Bode JC, Bode C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps--a case control study. *Eur J Nutr* 2002;41:35-43.
129. Wolf LA, Terry PD, Potter JD, Bostick RM. Do factors related to endogenous and exogenous estrogens modify the relationship between obesity and risk of colorectal adenomas in women? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:676-83.

130. Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol* 2009;169:657-66.
131. Jacobs ET, Martinez ME, Alberts DS et al. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:982-90.
132. Kang HW, Kim D, Kim HJ et al. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:178-87.
133. Kim JH, Lim YJ, Kim YH et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1543-6.
134. Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *Am J Epidemiol* 2010;171:1183-94.
135. Cnattingius S, Lundberg F, Sandin S, Gronberg H, Iliadou A. Birth characteristics and risk of prostate cancer: the contribution of genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2422-6.
136. Lauzon-Guillain B, Balkau B, Charles MA, Romieu I, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Birth weight, body silhouette over the life course and incident diabetes in 91,453 middle-aged women from the French E3N cohort. *Diabetes Care* 2009.
137. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
138. Elwing JE, Gao F, Davidson NO, Early DS. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1866-71.
139. Hu FB, Manson JE, Liu S et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542-7.
140. Cnattingius S, Lundberg F, Iliadou A. Birth characteristics and risk of colorectal cancer: a study among Swedish twins. *Br J Cancer* 2009;100:803-6.
141. Nilsen TI, Romundstad PR, Troisi R, Potischman N, Vatten LJ. Birth size and colorectal cancer risk: a prospective population based study. *Gut* 2005;54:1728-32.
142. Sandhu MS, Luben R, Day NE, Khaw KT. Self-reported birth weight and subsequent risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:935-8.
143. Jeffreys M, Smith GD, Martin RM, Frankel S, Gunnell D. Childhood body mass index and later cancer risk: a 50-year follow-up of the Boyd Orr study. *Int J Cancer* 2004;112:348-51.
144. Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol* 2008;168:30-7.

145. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
146. Okasha M, McCarron P, McEwen J, Smith GD. Body mass index in young adulthood and cancer mortality: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:780-4.
147. Burton A, Martin R, Galobardes B, Davey SG, Jeffreys M. Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study. *Cancer Causes Control* 2010.
148. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr. Quetelet's index and risk of colon cancer in college alumni. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1326-31.
149. Lundqvist E, Kaprio J, Verkasalo PK et al. Co-twin control and cohort analyses of body mass index and height in relation to breast, prostate, ovarian, corpus uteri, colon and rectal cancer among Swedish and Finnish twins. *Int J Cancer* 2007;121:810-8.
150. Le Marchand L, Wilkens LR, Mi MP. Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992;3:349-54.
151. Bassett JK, Severi G, English DR et al. Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2978-86.
152. Campbell PT, Jacobs ET, Ulrich CM et al. Case-control study of overweight, obesity, and colorectal cancer risk, overall and by tumor microsatellite instability status. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:391-400.
153. Tamakoshi K, Wakai K, Kojima M et al. A prospective study of body size and colon cancer mortality in Japan: The JACC Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:551-8.
154. Nock NL, Thompson CL, Tucker TC, Berger NA, Li L. Associations between obesity and changes in adult BMI over time and colon cancer risk. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1099-104.
155. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1735-44.
156. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57:4787-94.
157. Lubin F, Rozen P, Arieli B et al. Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:79-85.

158. Thygesen LC, Gronbaek M, Johansen C, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci E. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int J Cancer* 2008;123:1160-5.
159. Laake I, Thune I, Selmer R, Tretli S, Slattery ML, Veierod MB. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of cancer in the proximal and distal colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1511-22.
160. Rapp K, Klenk J, Ulmer H et al. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65,000 adults in Austria. *Ann Oncol* 2008;19:641-8.
161. French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Zheng W, Mink PJ, Baxter JE. Weight variability and incident disease in older women: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:217-23.
162. Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1047-75.
163. Gasser T, Kneip A, Binding A, Prader A, Molinari L. The dynamics of linear growth in distance, velocity and acceleration. *Ann Hum Biol* 1991;18:187-205.
164. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001;23:313-42.
165. Gunnell D, May M, Ben-Shlomo Y, Yarnell J, Smith GD. Height, leg length, and cancer: the Caerphilly Study. *Nutr Cancer* 2003;47:34-9.
166. Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR. Adult stature and risk of cancer. *Cancer Res* 1988;48:1658-62.
167. Whitley E, Martin RM, Smith GD, Holly JM, Gunnell D. Childhood stature and adult cancer risk: the Boyd Orr cohort. *Cancer Causes Control* 2009;20:243-51.
168. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208-25.
169. Flood A, Strayer L, Schairer C, Schatzkin A. Diabetes and risk of incident colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Causes Control* 2010;21:1277-84.
170. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006;17:145-56.
171. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:345-9.
172. Rinaldi S, Cleveland R, Norat T 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.

173. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer* 2008;123:1133-40.
174. Bray I, Gunnell D, Holly JM, Middleton N, Davey SG, Martin RM. Associations of childhood and adulthood height and the components of height with insulin-like growth factor levels in adulthood: a 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1382-9.
175. Gunnell D, Oliver SE, Donovan JL et al. Do height-related variations in insulin-like growth factors underlie the associations of stature with adult chronic disease? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:213-8.
176. Rogers I, Metcalfe C, Gunnell D, Emmett P, Dunger D, Holly J. Insulin-like growth factor-I and growth in height, leg length, and trunk length between ages 5 and 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2514-9.
177. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164-7.
178. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-70.
179. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349:458-61.
180. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
181. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
182. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005;366:409-21.
183. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004143.
184. Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-45.
185. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 beta-estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1099-106.
186. Selby P, McGarrigle HH, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis,

- gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:241-9.
187. Wiegratz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:277-85.
188. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (AFSSAPS). Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Caractéristique de l'utilisation en France; Effets sur la survenue des cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France; Propositions d'étude complémentaires. 2005.
189. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54.
190. Fournier A, Kernaleguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause* 2011;18:219-23.
191. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
192. Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000-2009. *Menopause* 2010.
193. Bromley SE, de Vries CS, Farmer RD. Utilisation of hormone replacement therapy in the United Kingdom. A descriptive study using the general practice research database. *BJOG* 2004;111:369-76.
194. Fraumeni JF, Jr., Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969;42:455-68.
195. Franceschi S, Gallus S, Talamini R, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Menopause and colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1860-2.
196. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:653-9.
197. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999;93:880-8.
198. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
199. Delellis HK, Duan L, Sullivan-Halley J et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-25.
200. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2835-41.

201. Johnson JR, Lacey JV, Jr., Lazovich D et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:196-203.
202. Hannaford P, Elliott A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2005;71:95-8.
203. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:1881-9.
204. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use, hormone replacement therapy, reproductive history and risk of colorectal cancer in women. *Int J Cancer* 2008;122:643-6.
205. Corrao G, Zambon A, Conti V et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol* 2008;19:150-5.
206. Hoffmeister M, Raum E, Winter J, Chang-Claude J, Brenner H. Hormone replacement therapy, body mass, and the risk of colorectal cancer among postmenopausal women from Germany. *Br J Cancer* 2007;97:1486-92.
207. Prihartono N, Palmer JR, Louik C, Shapiro S, Rosenberg L. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:443-7.
208. Green J, Czanner G, Reeves G et al. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: Nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011.
209. Long MD, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Hormone replacement therapy, oral contraceptive use, and distal large bowel cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1843-50.
210. Hoffmeister M, Raum E, Krtischil A, Chang-Claude J, Brenner H. No evidence for variation in colorectal cancer risk associated with different types of postmenopausal hormone therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:416-24.
211. Campbell PT, Newcomb P, Gallinger S, Cotterchio M, McLaughlin JR. Exogenous hormones and colorectal cancer risk in Canada: associations stratified by clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Causes Control* 2007;18:723-33.
212. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA et al. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531-7.
213. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM et al. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res* 2007;67:7534-9.
214. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4542-7.

215. Wu K, Platz EA, Willett WC et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1623-31.
216. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen versus combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011.
217. Csizmadia I, Collet JP, Benedetti A, Boivin JF, Hanley JA. The effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2004;90:76-81.
218. Dinger JC, Heinemann LA, Mohner S, Thai dM, Assmann A. Colon cancer risk and different HRT formulations: a case-control study. *BMC Cancer* 2007;7:76.
219. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
220. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
221. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2609-18.
222. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA et al. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1799-805.
223. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12.
224. Murff HJ, Shrubsole MJ, Smalley WE et al. The interaction of age and hormone replacement therapy on colon adenoma risk. *Cancer Detect Prev* 2007;31:161-5.
225. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. Lifestyle-related risk factors and chemoprevention for colorectal neoplasia: experience from the large-scale NORCCAP screening trial. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:373-9.
226. Purdue MP, Mink PJ, Hartge P, Huang WY, Buys S, Hayes RB. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colorectal adenomas: data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16:965-73.
227. Chen MJ, Longnecker MP, Morgenstern H, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Recent use of hormone replacement therapy and the prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:227-30.
228. Peipins LA, Newman B, Sandler RS. Reproductive history, use of exogenous hormones, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:671-5.

229. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:779-84.
230. Jacobson JS, Neugut AI, Garbowski GC et al. Reproductive risk factors for colorectal adenomatous polyps (New York City, NY, United States). *Cancer Causes Control* 1995;6:513-8.
231. Slattery ML, Potter JD, Curtin K et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:126-30.
232. Colin EM, Van Den Bemd GJ, Van Aken M et al. Evidence for involvement of 17beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the Rat. *J Bone Miner Res* 1999;14:57-64.
233. Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y. Estrogen controls expression and bioresponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. *Mol Cell Biochem* 2000;203:87-93.
234. Qiu Y, Waters CE, Lewis AE, Langman MJ, Eggo MC. Oestrogen-induced apoptosis in colonocytes expressing oestrogen receptor beta. *J Endocrinol* 2002;174:369-77.
235. Paech K, Webb P, Kuiper GG et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997;277:1508-10.
236. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res* 2008;68:329-37.
237. Clendenen TV, Koenig KL, Shore RE, Levitz M, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A. Postmenopausal levels of endogenous sex hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:275-81.
238. Zervoudakis A, Strickler HD, Park Y et al. Reproductive History and Risk of Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *J Natl Cancer Inst* 2011.
239. Lointier P, Wildrick DM, Boman BM. The effects of steroid hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1992;12:1327-30.
240. Singh S, Paraskeva C, Gallimore PH, Sheppard MC, Langman MJ. Differential growth response to oestrogen of premalignant and malignant colonic cell lines. *Anticancer Res* 1994;14:1037-41.
241. Narayan S, Rajakumar G, Prouix H, Singh P. Estradiol is trophic for colon cancer in mice: effect on ornithine decarboxylase and c-myc messenger RNA. *Gastroenterology* 1992;103:1823-32.
242. Di Domenico M, Castoria G, Bilancio A, Migliaccio A, Auricchio F. Estradiol activation of human colon carcinoma-derived Caco-2 cell growth. *Cancer Res* 1996;56:4516-21.

243. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Guibout C et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidemiologique aupres de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:473-8.
244. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5:1113-24.
245. Wang J, Thornton JC, Bari S et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003;77:379-84.
246. Sorensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes* 1983;7:115-22.
247. Tehard B, van Liere MJ, Com Nougue C, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1779-84.
248. Tehranifar P, Liao Y, Flom JD, Terry MB. Validity of self-reported birth weight by adult women: sociodemographic influences and implications for life-course studies. *Am J Epidemiol* 2009;170:910-7.
249. Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H. Validity of self-reported endoscopies of the large bowel and implications for estimates of colorectal cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166:130-6.
250. Clavel-Chapelon F, Dormoy-Mortier N. A validation study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort. *Maturitas* 1998;29:99-103.
251. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S128-S136.
252. Lucas F, Niravong MY, Villeminot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs : validity, strengths, weaknesses and recommendations. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 1995;8:65-74.
253. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57-64.
254. Lowy I, Weisz G. French hormones: progestins and therapeutic variation in France. *Soc Sci Med* 2005;60:2609-22.
255. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;B34:187-220.
256. Thiebaut AC, Benichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med* 2004;23:3803-20.

257. Commenges D, Letenneur L, Joly P. Re: "Serum transferrin saturation, stroke incidence, and mortality in women and men. The NHANES I Epidemiologic Followup Study". *Am J Epidemiol* 1997;146:683-4.
258. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. *Am J Epidemiol* 1997;145:72-80.
259. Wohlfahrt J, Andersen PK, Melbye M. Multivariate competing risks. *Stat Med* 1999;18:1023-30.
260. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007;26:2389-430.
261. Lagakos SW. A covariate model for partially censored data subject to competing causes of failure. *Applied Statistics* 1978;27:235-41.
262. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:515-23.
263. Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Andoh T, Matsuo T, Nagata Y. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas* 2002;42:301-6.
264. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
265. Bartok CJ, Ventura AK. Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2009;4:196-204.
266. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness--a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:719-27.
267. Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:801-9.
268. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de GT, Chiarelli F, Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:695-702.
269. Li FY, Lai MD. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10:219-29.
270. Bohler H, Jr., Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010;94:795-825.
271. Garces C, de Oya I, Lopez-Simon L et al. Hormone levels in 12- to 15-year-old boys and girls in Spain and their relationship with anthropometric variables. *Clin Biochem* 2008;41:621-4.

272. Baer HJ, Colditz GA, Willett WC, Dorgan JF. Adiposity and sex hormones in girls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1880-8.
273. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3469-75.
274. Goulard H, Boussac-Zarebska M, Ancelle-Park R, Bloch J. French colorectal cancer screening pilot programme: results of the first round. *J Med Screen* 2008;15:143-8.
275. Exbrayat C, Garnier A, Billette D, V et al. [Yield of colonoscopy by indication and consequences for colorectal polyp and cancer screening: a prospective survey in Isere, France]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:225-30.
276. Singh H, Nugent Z, Mahmud SM, Demers AA, Bernstein CN. Predictors of colorectal cancer after negative colonoscopy: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:663-73.
277. Javid SH, Moran AE, Carothers AM, Redston M, Bertagnolli MM. Modulation of tumor formation and intestinal cell migration by estrogens in the Apc(Min/+) mouse model of colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2005;26:587-95.
278. Giroux V, Lemay F, Bernatchez G, Robitaille Y, Carrier JC. Estrogen receptor beta deficiency enhances small intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice. *Int J Cancer* 2008;123:303-11.
279. Banks E, Beral V, Cameron R et al. Agreement between general practice prescription data and self-reported use of hormone replacement therapy and treatment for various illnesses. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:357-63.
280. Sandini L, Pentti K, Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R. Agreement of self-reported estrogen use with prescription data: an analysis of women from the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Menopause* 2008;15:282-9.
281. Singh H, Penfold RB, DeCoster C et al. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest Endosc* 2009;69:665-71.
282. Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V. Colorectal cancer mass-screening: estimation of faecal occult blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time. *Int J Cancer* 1997;73:220-4.
283. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998;115:7-12.
284. Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. *Gut* 1995;37:830-4.

285. Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-7.
286. Sauar J, Hoff G, Hausken T, Bjorkheim A, Foerster A, Mowinckel P. Colonoscopic screening examination of relatives of patients with colorectal cancer. II. Relations between tumour characteristics and the presence of polyps. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:667-72.
287. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-72.
288. Bazzoli F, Fossi S, Sottili S et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer. *Gastroenterology* 1995;109:783-8.
289. Tung SY, Wu CS. Risk factors for colorectal adenomas among immediate family members of patients with colorectal cancer in Taiwan: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3624-8.
290. Mulder SA, van Soest EM, Dieleman JP et al. Exposure to colorectal examinations before a colorectal cancer diagnosis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:437-43.
291. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2238-46.
292. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
293. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-14.

## ANNEXES

## Annexe A : Classification TNM des cancers colorectaux

<b>Tumeur primitive (T)</b>	
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intra-muqueuse) sans extension à la sous muqueuse à travers la musculaire muqueuse
T1	La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	La tumeur envahit la musculature sans la dépasser
T3	La tumeur envahit à travers la musculature la sous-séreuse, sans atteinte du revêtement mésothélial
T4	La tumeur envahit le péritoine viscéral et/ou les organes du voisinage
<b>Ganglions régionaux (N)</b>	
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastase dans au moins 4 ganglions lymphatiques régionaux
<b>Métastases (M)</b>	
Mx	Statut métastatique inconnu
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

## Annexe B : Correspondance entre les classifications TNM, de Dukes et d'Astler-Coller

	TNM			Dukes	Astler-Coller
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0	A	A
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0		B1
<b>Stade II</b>	T3	N0	M0	B	B2
	T4	N0	M0		
<b>Stade III</b>	T1-T2	N1-N2	M0	C	C1
	T3-T4	N1-N2	M0		C2
<b>Stade IV</b>	T1-T2-T3-T4	N0-N1-N2	M1	D	D

**Annexe C : Niveaux de preuves des liens entre aliments, nutriments, activité physique et le risque de cancer colorectal**

[D'après (39)]

Niveau de preuve	Diminution de risque	Augmentation de risque
Convaincant	Activité physique (côlon)	Viande rouge Charcuterie Boissons alcoolisées (hommes) Corpulence Obésité abdominale Taille adulte
Probable	Aliments contenant des fibres Ail Lait Calcium	Boissons alcoolisées (femmes)
Limité - suggestif	Fruits Légumes Aliments contenant des folates Aliments contenant du selenium Poisson Aliments contenant de la vitamine D Selenium	Aliments contenant du fer Fromage Aliments contenant des graisses animales Aliments sucrés
Limité - pas de conclusion	Céréales - Pommes de terre - Volaille - Fruits de mer - Autres produits laitiers - Graisses totales - Composition en acides gras - Cholestérol - Sucre (sucrose) - Café - Thé - Caféine - Glucides totaux - Amidon - Vitamine A - Rétinol - Vitamine C - Vitamine E - Compléments en multivitamines - Source de calcium non laitières - Beta-carotène - Alpha-carotène - Lycopène - Fréquence de consommation de viande - Consommation énergétique	

## Annexe D : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé le lien entre coloscopie ou sigmoïdoscopie et incidence ou mortalité par cancer colorectal

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
<b>Essais randomisés</b>						
Atkin, 2010 (69)	Royaume-Uni	hommes et femmes	groupe intervention : 57099 (706 cas) groupe témoin : 112939 (1818 cas)	incidence et mortalité	sigmoïdoscopie	<b>incidence</b> toutes localisations : 0,77 (0,70-0,84) / proximal : 0,98 (0,85-1,12) / distal : 0,64 (0,57-0,72) <b>mortalité</b> 0,68 (0,59-0,80)
Hoff, 2009 (70)	Norvège	hommes et femmes	groupe intervention : 13653 (123 cas) groupe témoin : 41092 (362 cas)	incidence et mortalité	sigmoïdoscopie ou sigmoïdoscopie couplée à Hémocult®	<b>incidence</b> pas de différence entre les groupes <b>mortalité</b> toutes localisations : 0,73 (0,47-1,13) / recto-sigmoïde : 0,63 (0,34-1,18)
Thiis-Evensen, 1999 (68)	Norvège	hommes et femmes	groupe intervention : 400 (2 cas) groupe témoin : 399 (10 cas)	incidence	sigmoïdoscopie	<b>incidence</b> 0,20 (0,03-0,95)
<b>Études prospectives</b>						
Singh, 2010 (77)	Canada	hommes et femmes, avec antécédent de coloscopie normale	182 décès / 54 803 total	mortalité	coloscopie depuis 10 ans	<b>général</b> 0,71 (0,61-0,82) <b>localisation</b> proximal : 0,95 (0,77-1,17) / distal : 0,53 (0,42-0,67) <b>sexe</b> hommes : 0,67 (0,54-0,82) / femmes : 0,76 (0,62-0,93)
Singh, 2010 (276)	Canada	hommes et femmes, avec antécédent de coloscopie normale	300 cas / 45 985 total	incidence	coloscopie	<b>sexe</b> hommes : 0,59 (0,50-0,70) / femmes : 0,71 (0,61-0,83) <b>localisation</b> <i>hommes</i> : proximal : 0,88 (0,69-1,12) / distal : 0,44 (0,34-0,57) <i>femmes</i> : proximal : 0,99 (0,82-1,19) / distal : 0,44 (0,33-0,58)
Singh, 2006 (78)	Canada	hommes et femmes, avec antécédent de coloscopie normale	464 cas / 35 975 total	incidence	coloscopie	<b>temps depuis la dernière coloscopie</b> 5 ans : 0,55 (0,41-0,73) / 10 ans : 0,28 (0,09-0,65) <b>localisation</b> plus de cancers dans le côlon droit ( $P < 0,01$ )

**Annexe D** (suite)

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Kavanagh, 1998 (71)	Etats-Unis	hommes sans polype à l'inclusion	174 cas / 24 744 total	incidence	coloscopie ou sigmoïdoscopie	<p><b>général</b> 0,58 (0,36-0,96)</p> <p><b>localisation</b> proximal : 0,92 (0,43-1,96) / distal : 0,44 (0,21-0,90)</p> <p><b>stade</b> stade 1 ou 2 : 0,66 (0,35-1,25) / stade 3 ou 4 : 0,50 (0,20-1,26)</p>
<b>Etudes cas-témoins</b>						
Brenner, 2011 (74)	Allemagne	hommes et femmes	1688 cas / 1932 témoins	incidence	coloscopie depuis 10 ans	<p><b>général</b> 0,23 (0,19-0,27)</p> <p><b>localisation</b> côlon droit : 0,44 (0,35-0,55) / côlon gauche + rectum : 0,16 (0,12-0,20)</p> <p><b>stade</b> stade 1 : 0,27 (0,20-0,36) / stade 2 : 0,23 (0,17-0,30) / stade 3 : 0,22 (0,17-0,29) / stade 4 : 0,17 (0,11-0,27)</p>
Brenner, 2010 (80)	Allemagne	hommes et femmes	344 cas / 2943 témoins	incidence	coloscopie depuis 10 ans	<p><b>général</b> 0,52 (0,37-0,73)</p> <p><b>localisation</b> côlon droit : 1,05 (0,63-1,76) / côlon gauche + rectum : 0,33 (0,21-0,53) / rectum seul : 0,07 (0,02-0,40) / sigmoïde : 0,29 (0,16-0,53) / angle gauche + côlon descendant : 0,36 (0,16-0,82)</p>
Mulder, 2010 (290)	Pays-Bas	hommes et femmes	594 cas / 7790 témoins	incidence	examen colorectal (coloscopie, sigmoïdoscopie ou lavement baryté)	<p><b>général</b> 0,56 (0,33-0,94)</p> <p><b>type d'examen</b> coloscopie : 0,45 (0,20-0,98) / sigmoïdoscopie : 0,41 (0,13-1,31) / lavement baryté : 0,84 (0,41-1,73)</p> <p><b>sexe</b> hommes : 0,75 (0,38-1,48) / femmes : 0,40 (0,18-0,90)</p> <p><b>localisation</b> côlon droit : 0,98 (0,42-2,25) / côlon gauche : 0,36 (0,17-0,76)</p>
Baxter, 2009 (81)	Canada	hommes et femmes	10 292 cas / 51 460 témoins	mortalité	coloscopie depuis 4 ans	<p><b>général</b> 0,69 (0,63-0,74)</p> <p><b>localisation</b> côlon droit : 1,07 (0,94-1,21) / côlon gauche : 0,39 (0,34-0,45)</p>

**Annexe D (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Brenner, 2007 (79)	Allemagne	hommes et femmes	411 cas / 540 témoins	incidence	coloscopie	<p><b>général</b> 0,36 (0,26-0,50)</p> <p><b>sexe</b> hommes : 0,39 (0,25-0,60) / femmes : 0,32 (0,19-0,56)</p> <p><b>localisation</b> proximal : 0,61 (0,39-0,95) / distal : 0,23 (0,14-0,37)</p>
Brenner, 2006 (75)	Allemagne	hommes et femmes avec colo précédente normale, ou sans colo antérieure (référence)	380 cas / 485 témoins	incidence	coloscopie	<p><b>général</b> 0,26 (0,16-0,40)</p> <p><b>coloscopies multiples</b> 0,16 (0,07-0,37)</p> <p><b>temps depuis dernière coloscopie</b> 1-2 ans : 0,16 (0,07-0,36) / 3-4 ans : 0,29 (0,13-0,68) / 5-9 ans : 0,25 (0,09-0,69) / 10-19 ans : 0,33 (0,12-0,91) / &gt;20 ans : 0,46 (0,16-1,32)</p> <p><b>stade</b> stade 1 ou 2 : 0,20 (0,10-0,40) / stade 3 ou 4 : 0,28 (0,16-0,50)</p> <p><b>localisation</b> proximal : 0,50 (0,25-1,00) / distal : 0,17 (0,09-0,32)</p>
Newcomb, 2003 (76)	Etats-Unis	hommes et femmes de 20 à 64 ans	1726 cas / 1324 témoins	incidence	sigmoïdoscopie	<p><b>localisation</b> proximal : 0,89 (0,68-1,16) / distal : 0,24 (0,17-0,33)</p> <p><b>temps depuis dernière coloscopie, côlon distal</b> 2-3 ans : 0,15 (0,08-0,29) / 4-5 ans : 0,20 (0,10-0,41) / 6-7 ans : 0,33 (0,15-0,76) / 8-10 ans : 0,34 (0,16-0,73) / 11-15 ans : 0,58 (0,21-1,59) / &gt;16 ans : 0,21 (0,07-0,63)</p>

**Annexe D (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
Brenner, 2001 (72)	Allemagne	hommes et femmes	320 cas / 263 témoins	incidence	endoscopie	<p><b>général</b> 0,30 (0,18-0,50)</p> <p><b>sexe</b> hommes : 0,50 (0,20-1,22) / femmes : 0,22 (0,11-0,45)</p> <p><b>temps depuis la dernière endoscopie</b> &lt;5 ans : 0,20 (0,08-0,49) / 5-10 ans : 0,23 (0,08 - 0,66) / &gt;10 ans : 0,41 (0,19-0,89)</p> <p><b>stade</b> avancé : 0,19 (0,06-0,64)</p>
Müller, 1995 (66)	Etats-Unis	hommes	4 411 décès / 16 531 témoins non décédés - 16 199 témoins décédés	mortalité	examen colorectal (coloscopie, sigmoïdoscopie ou polypectomie)	<p><b>localisation</b> <i>témoins vivants</i> : côlon : 0,46 (0,35-0,60) / rectum : 0,35 (0,25-0,49) <i>témoins décédés</i> : côlon : 0,45 (0,35-0,58) / rectum : 0,26 (0,18-0,36)</p> <p><b>type d'examen</b> <i>témoins vivants</i> : polypectomie : 0,41 (0,20-0,84) / sigmoïdoscopie: 0,67 (0,54-0,82) / coloscopie: 0,45 (0,30-0,66) <i>témoins décédés</i> : polypectomie : 0,38 (0,19-0,77) / sigmoïdoscopie: 0,66 (0,54-0,82) / coloscopie: 0,43 (0,30-0,63)</p>
Müller, 1995 (67)	Etats-Unis	hommes	8 722 cas côlon – 7 629 cas rectum / 1,9 millions de témoins	incidence	examen colorectal (coloscopie, sigmoïdoscopie ou polypectomie)	<p><b>localisation</b> côlon : 0,51 (0,44-0,58) / rectum : 0,55 (0,47-0,64)</p> <p><b>type d'examen</b> <i>côlon</i> : coloscopie : 0,47 (0,37-0,58) / sigmoïdoscopie : 0,56 (0,46-0,67) / polypectomie : 0,59 (0,45-0,78) <i>rectum</i> : coloscopie: 0,61 (0,48-0,77) / sigmoïdoscopie: rectum : 0,61 (0,49-0,75) / polypectomie : 0,48 (0,35-0,66)</p>
Newcomb, 1992 (65)	Etats-Unis	hommes et femmes	66 cas / 196 témoins	mortalité	sigmoïdoscopie	<p><b>général</b> 0,21 (0,08-0,52)</p> <p><b>localisation</b> proximal : 0,36 (0,11-1,20) / distal : 0,05 (0,01-0,43)</p>
Selby, 1992 (64)	Etats-Unis	hommes et femmes	distal : 261 cas / 868 témoins proximal : 268 cas / 268 témoins	mortalité	sigmoïdoscopie	<p><b>localisation</b> proximal : 0,80 (0,54-1,19) / distal : 0,30 (0,19-0,48)</p>

**Annexe D (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
<b>Etudes sur la polypectomie</b>						
Robertson, 2005 (73)	Etats-Unis	hommes et femmes, avec antécédent d'adénome	2915 patients	incidence (cancer et adénomes avancés)	polypectomie	<p><b>incidence</b> 1,74 pour 1000 personnes-années</p> <p><b>stade</b> diagnostic plus souvent à un stade peu avancé</p>
Winawer, 1993 (10)	Etats-Unis	hommes et femmes, avec antécédent d'adénome	5 cas / 1 418 total / 3 références : 226 Mayo Clinic (polype non excisé) – 1618 hôpital Londres (polypectomie rectale) - SEER (population générale)	incidence	polypectomie	<p><b>incidence</b> 0,6 pour 1000 personnes-années</p> <p><b>réduction de risque</b> référence Mayo Clinic : 90 % - hôpital londonien : 88 % - SEER : 76 %</p>
Atkin, 1992 (13)	Royaume-Uni	hommes et femmes, avec antécédent d'adénome	49 cas / 1 618 total	incidence (rectum)	polypectomie	<p><b>localisation</b> rectum : 1,2 (0,7-2,1) / côlon : 1,3 (0,6-2,7)</p> <p><b>selon le type d'adénome excisé</b> <i>multiples</i>: rectum : 1,3 (0,1-4,6) / côlon : 4,8 (2,4-8,7) <i>taille &gt;2cm</i> : rectum : 2,6 (0,5-7,6) / côlon : 5,9 (2,8-10,6) <i>villeux</i> : rectum : 3,8 (1,0-9,8) / côlon : 5,0 (2,2-9,9) <i>dysplasie sévère</i> : rectum : 5,1 (1,6-11,9) / côlon : 3,3 (1,1-8,0)</p>

**Annexe E : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé le lien entre indice de masse corporelle (IMC), tour de taille (TT), ratio tour de taille sur tour de hanche (RTH) à l'âge adulte et prévalence ou récurrence d'adénome colorectal**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
<b>Etude sur la récurrence</b>						
Jacobs, 2009 (130)	Etats-Unis	hommes et femmes	3947 cas / 8213 cas d'adénomes (pop totale)	récurrence d'adénome ou cancer	IMC	<b>général</b> surpoids : 1,13 (1,01-1,26) / obésité : 1,29 (1,14-1,45)
						<b>sexe</b> <i>hommes</i> : surpoids : 1,11 (0,97-1,26) / obésité : 1,36 (1,17-1,58) <i>femmes</i> : surpoids : 1,22 (1,01-1,47) / obésité : 1,10 (0,89-1,37)
						<b>stade</b> <i>non avancé</i> : surpoids : 1,16 (1,03-1,30) / obésité : 1,32 (1,16-1,51) <i>avancé</i> : surpoids : 1,03 (0,87-1,22) / obésité : 1,20 (0,99-1,46)
						<b>localisation</b> <i>proximal</i> : surpoids : 1,16 (1,02-1,33) / obésité : 1,34 (1,15-1,57) <i>distal</i> : surpoids : 1,06 (0,8-1,29) / obésité : 1,02 (0,81-1,27)
Jacobs, 2007 (131)	Etats-Unis	hommes et femmes	1134 cas / 2465 total	récurrence d'adénome	IMC, TT	<b>général</b> surpoids : 1,07 (0,87-1,31) / obésité : 1,17 (0,92-1,48) / TT : 1,18 (0,91-1,52)
						<b>sexe</b> <i>hommes</i> : obésité : 1,36 (1,01-1,83) / TT : 1,28 (0,93-1,74) <i>femmes</i> : obésité : 0,90 (0,60-1,33) / TT : 1,01 (0,64-1,58)
						<b>stade</b> <i>non avancé</i> : obésité : 1,22 (0,94-1,58) / TT : 1,25 (0,94-1,66) <i>avancé</i> : obésité : 1,07 (0,90-1,51) / TT : 1,03 (0,71-1,50)
Almendingen, 2001 (291)	Norvège	hommes et femmes	24 cas / 34 témoins	récurrence adénomes	IMC	<b>général</b> surpoids : 0,3 (0,1-2,4) / obésité : 0,2 (0,1-2,8)

**Annexe E (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Etudes prospectives (cas-témoins nichées)</b>						
Hermann, 2009 (42)	Allemagne	homme et femmes	536 cas / 3983 témoins	adénome incident	IMC, RTH, TT	<p><b>général</b> surpoids : 1,19 (0,96-1,48) / obésité : 1,03 (0,76-1,38) / RTH : 1,07 (0,81-1,43)</p> <p><b>sexe</b> <i>hommes</i> : obésité : 1,03 (0,70-1,53) / RTH : 1,05 (0,73-1,51) <i>femmes</i> : obésité : 1,02 (0,64-1,63); RTH : 1,11 (0,69-1,79)</p> <p><b>localisation</b> <i>côlon droit</i> : obésité : 2,12 (1,29-3,50) / RTH : 1,19 (0,71-1,99) <i>côlon gauche</i> : obésité : 0,93 (0,58-1,48) / RTH : 1,04 (0,66-1,63) <i>rectum</i> : obésité : 0,48 (0,23-0,98) / RTH : 0,83 (0,45-1,52)</p> <p><b>tour de taille</b> pas d'association</p>
						<p><b>côlon distal</b> <i>général</i> : surpoids : 1,03 (0,72-1,47) / obésité : 1,50 (1,02-2,21) / TT : 1,55 (1,09-2,21) / RTH : 1,55 (1,08-2,21) <i>taille des adénomes</i> : petits adénomes, obésité : 1,44 (0,86-2,38) / gros adénomes, obésité : 2,21 (1,18-4,16)</p> <p><b>rectum</b> surpoids : 1,02 (0,57-1,83) / obésité : 1,10 (0,55-2,19)</p>
Giovanucci, 1996 (114)	Etats-Unis	femmes	439 cas / 13057 témoins	adénome (dont carcinome in situ)	IMC, RTH, TT	<p><b>général</b> surpoids : 1,31 (0,85-1,02) / obésité : 1,48 (0,89-2,46)</p> <p><b>taille des adénomes</b> <i>petits adénomes</i> : obésité : 1,46 (0,90-2,38) / TT : 1,07 (0,53-2,12) / RTH : 0,77 (0,48-1,23) <i>gros adénomes</i> : obésité : 1,43 (0,78-2,62) / TT : 2,48 (1,15-5,36) / RTH : 3,42 (1,57-7,47)</p>

**Annexe E** (suite)

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Etudes cas-témoins</b>						
Kang, 2010 (132)	Corée du Sud	hommes et femmes	1122 cas / 1122 témoins	premier adénome	TT, adiposité viscérale	<p><b>général</b> TT : 1,66 (1,38-1,99) / adiposité viscérale : 3,09 (2,19-4,36); adiposité sous-cutanée : 1,34 (0,98-1,84)</p> <p><b>stade</b> avancés associées à adiposité viscérale et pas sous-cutanée</p> <p><b>localisation</b> plus marqué sur côlon proximal</p>
Kim, 2009 (126)	Corée	hommes et femmes	165 cas / 365 témoins	premier adénome	IMC, TT	<p><b>hommes</b> surpoids : 1,13 (0,61-2,08) / obésité : 1,76(1,00-3,11) / TT : 2,74 (1,66-4,61)</p> <p><b>femmes</b> surpoids : 0,89 (0,34-2,34), obésité : 1,40 (0,57-3,40) / TT : 2,58 (1,08-6,12)</p>
Lee, 2008 (123)	Corée	hommes	689 cas / 1209 témoins	premier adénome	IMC, TT	IMC (5ème quintile) : 1,99 (1,31-3,01) / TT : 0,96 (0,73-1,27)
Kim, 2007 (133)	Corée	hommes et femmes	731 cas / 1800 témoins	premier adénome	TT	TT : 1,39 (1,15-1,68)
Sedjo, 2007 (117)	Etats-Unis	hommes et femmes	136 cas / 464 témoins	adénome	IMC, TT	<p><b>général</b> surpoids : 1,54 (0,81-2,91) / obésité : 2,16 (1,13-4,14) / TT : 1,49 (0,84-2,64)</p> <p><b>sexe</b> <i>hommes</i> : obésité : 1,26 (0,52-3,07) <i>femmes</i> : obésité : 4,42 (1,53-12,78)</p> <p><b>stade</b> <i>non avancé</i> : obésité : 2,14 (1,04-4,42) / TT : 1,29 (0,69-2,39) <i>avancé</i> : obésité : 1,90 (0,57-6,37) / TT : 2,31 (0,65-8,21)</p>

**Annexe E (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
Wolf, 2007 (129)	Etats-Unis	femmes	209 cas / 408 témoins sans polype / 238 témoins en population générale	premier adénome	IMC, RTH	<b>général</b> surpoids : 0,87 (0,58-1,31) / obésité : 0,85 (0,54-1,35) / RTH : 0,68 (0,40-1,17) <b>selon ménopause</b> <i>préménopausées</i> : surpoids : 0,81 (0,30-2,25) / obésité : 2,09 (0,81- 5,41) / RTH : 1,96 (0,59-6,54) <i>postménopausées</i> : surpoids : 0,86 (0,54-1,37) / obésité : 0,61 (0,36- 1,05) / RTH : 0,48 (0,25-0,91)
Chung, 2006 (125)	Corée	hommes et femmes	105 cas / 105 témoins	adénome avancé	IMC	<b>général</b> surpoids : 2,9 (1,2-6,5) / obésité : 10,8 (4,6-25,3) <b>localisation</b> pas de différence entre proximal et distal
Larsen, 2006 (127)	Norvège	hommes et femmes	551 cas / 3447 témoins	premier adénome	IMC	<b>stade</b> <i>non avancé</i> : surpoids : 1,11 (0,88-1,41) / obésité : 1,57 (1,13-2,18) <i>avancé</i> : surpoids : 0,94 (0,60-1,48) / obésité : 1,37 (0,72-2,58)
Hauret, 2004 (43)	Etats-Unis	hommes et femmes	177 cas / 228 témoins	premier adénome	IMC, TT, RTH	<b>général</b> surpoids : 0,35 (0,17-0,71) / obésité : 0,70 (0,37-1,34); RTH : 1,46 (0,73-2,92) / TT : 0,92 (0,49-1,72)
Erhardt, 2002 (128)	Allemagne	hommes et femmes	207 cas ad / 71 cas hyperplasiques / 224 témoins	premier adénome ou polype hyperplasique	IMC	<b>général</b> <i>surpoids</i> : adénomes : 1,91 (1,26-2,88) / polypes hyperplasiques : 1,39 (0,79-2,46)
Morimoto, 2002 (119)	Etats-Unis	hommes et femmes	438 adénomes / 219 polypes hyperplasiques / 138 cas les deux / 708 témoins	adénome ou polype hyperplasique	IMC, RTH	<b>sexe</b> <i>hommes</i> : surpoids : 2,2 (1,3-3,7) / obésité : 1,6 (1,0-2,8) / RTH : 1,7 (0,9-3,2) <i>femmes</i> : surpoids : 0,8 (0,5-1,4) / obésité : 0,8 (0,5-1,3) / RTH : 0,4 (0,2-1,1)
Terry, 2002 (118)	Etats-Unis	hommes et femmes	119 cas avancés / 441 cas non avancés / 1866 témoins sans polype	adénome	IMC	<b>stade</b> <i>avancé</i> : IMC : 2,1 (1,1-3,9) <i>non avancé</i> : IMC : 2,0 (1,4-2,9) <b>localisation</b> pas de différences d'associations

**Annexe E (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Boutron-Ruault, 2001 (124)	France	hommes et femmes	362 cas / 427 témoins	premier adénome	IMC	<p><b>taille des adénomes</b>  <i>petits adénomes</i> : surpoids : 1,7 (1,0-3,1)  <i>gros adénomes</i> : IMC : 2,1 (1,2-3,5)</p> <p><b>localisation</b>                      associations plus marquées dans le côlon gauche que dans le rectum</p>
Kono, 1999 (120)	Japon	hommes	189 cas / 226 témoins	premier adénome	IMC, RTH	<p><b>général</b>                      surpoids : 2,4 (1,1-5,1) / RTH : 2,0 (0,9-4,2) / prise de poids : 2,2 (1,0-4,8)</p> <p><b>localisation</b>                      RTH : proximal : 1,6 (0,5-4,5) / distal : 2,8 (1,2-6,3)</p>
Bird, 1998 (116)	Etats-Unis	hommes et femmes	483 cas / 483 témoins	premier adénome	IMC	<p><b>général</b>                      obésité : 1,7 (1,0-2,8)</p> <p><b>taille des adénomes</b>                      obésité petits adénomes : 1,6 (0,9-2,6) / gros adénomes : 2,5 (1,1-5,4)</p>
Honjo, 1995 (121)	Japon	hommes	504 cas / 3101 témoins	premier adénome	IMC	<p><b>localisation</b>  <i>surpoids</i> sigmoïde : 1,5 (1,0-2,0) / rectum : 0,6 (0,3-1,5)</p> <p><b>taille des adénomes</b>  <i>surpoids</i> petits adénomes : 1,3 (0,8-2,1) / gros adénomes : 1,6 (1,0-2,6)</p>
Shinchi, 1994 (122)	Japon	hommes	228 cas / 1484 témoins	premier adénome	IMC, RTH	<p><b>général</b>                      surpoids : 1,9 (1,2-3,0) / RTH : 1,5 (0,9-2,5)</p> <p><b>taille des adénomes</b>  <i>gros adénomes</i> : surpoids : 2,1 (1,1-4,1) / RTH : 2,9 (1,4-5,9)</p>
Neugut, 1991 (115)	Etats-Unis	hommes et femmes	303 cas / 509 témoins	premier adénome	IMC	<p><b>sexe</b>  <i>surpoids</i> hommes : 1,4 (0,8-2,5) / femmes : 2,1 (1,1-4,0)</p> <p><b>localisation</b> surpoids  <i>hommes</i> : côlon droit : 1,3 (0,7-1,8) / côlon gauche : 1,4 (0,7-2,6) / rectum : 1,6 (0,7-3,6)  <i>femmes</i> : côlon droit : 2,1 (0,8-5,3) / côlon gauche : 1,8 (0,9-3,6) / rectum : 3,1 (1,3-7,6)</p> <p><b>taille des adénomes</b>  <i>gros adénomes</i> : hommes : 1,6 (0,7-3,6) / femmes : 3,1 (1,3-7,6)</p>

IMC : indice de masse corporelle ; RTH : ratio tour de taille / tour de hanches ; TT : tour de taille.

**Annexe F : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé les variables anthropométriques au cours de la vie et les composantes de la taille et l'incidence ou la mortalité par cancer colorectal**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Etudes sur les mesures prises à la naissance</b>						
Cnattingius, 2009 (140)	Suède	jumeaux (hommes ou femmes)	248 cas / 23 337 jumeaux	incidence cancer	poids et taille de naissance	<p align="center"><b>poids de naissance</b></p> référence : 2500g-3000g / poids < 2500 g : 1.07 (0.69-1.64), poids ≥ 3000 g : 1.04 (0.66-1.64) <p align="center"><b>taille de naissance</b></p> référence : 47-49 cm / taille < 47 cm : 0.92 (0.58-1.47) / taille ≥ 50 cm : 0.72 (0.48-1.09)
Nilsen, 2005 (141)	Norvège	hommes et femmes	247 cas / 19 681 total	incidence cancer	poids et taille de naissance	<p align="center"><b>poids de naissance</b></p> <i>femmes</i> référence ≥ 3765 g / poids < 3150 g : 1.3 (0.7-2.4) / poids [3150 g-3445 g] : 0.7 (0.4-1.4) / poids [3445 g-3765 g] : 1.2 (0.7-2.2) <i>hommes</i> référence ≥ 3925 g / poids < 3270 g : 1.7 (1.0-2.8) / poids [3270 g-3595 g] : 1.3 (0.7-2.2) / poids [3595 g-3925 g] : 1.8 (1.1-2.9) <p align="center"><b>taille naissance</b></p> <i>femmes</i> référence ≥ 52cm / taille < 50 cm : 0.7 (0.4-1.3) / taille 50 cm : 0.7 (0.4-1.2) / taille 51 cm : 0.7 (0.3-1.3) <i>hommes</i> référence taille ≥ 53 cm / taille < 51 cm : 1.9 (1.0-3.7) / taille 51 cm : 2.1 (1.1-4.1) / taille 52 cm : 1.3 (0.6-2.7)
Sandhu, 2002 (142)	Royaume-Uni	hommes et femmes	52 cas / 28 448 total	incidence cancer	poids de naissance	<p align="center"><b>poids de naissance</b></p> référence [2500 g-3250 g] / poids < 2500 g : 1.44 (0.52-4.01) / poids [3250 g-4000 g] : 1.76 (0.78-3.91) / poids > 4000 g : 2.63 (1.10-6.29)

**Annexe F (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Etudes sur l'anthropométrie au cours de la vie</b>						
Jeffreys, 2004 (143)	Royaume-Uni	hommes et femmes	38 cas / 2347 total	incidence cancer	IMC dans l'enfance (2 à 19 ans)	<b>général</b> référence : Q1 / Q2 : 1,12 (0,45-2,77 / Q3 : 0,76 (0,28-2,05) / Q4 : 1,36 (0,57-3,24)
Bjorge, 2008 (144)	Norvège	hommes et femmes	26 décès / 226678 total	mortalité	IMC à l'adolescence	hommes : 2,1 (1,1-4,1) / femmes : 2,0 (1,2-3,5)
Must, 1992 (145)	Etats-Unis	hommes et femmes	hommes : 6 décès / 256 total femmes : 4 décès / 252 total	mortalité	IMC à l'adolescence	hommes : 9,1 (1,1-77,5) / femmes : 1,0 (0,1-7,0) /
Bassett, 2010 (151)	Australie, Italie, Grèce, Royaume-Uni	hommes et femmes	569 cas / 39626 total	incidence cancer colique	IMC à 18 ans et à 55 ans	<b>IMC à 18 ans</b> par tranche de 5kg/m <sup>2</sup> hommes : 1,05 (0,80-1,37) / femmes : 1,19 (0,93-1,52) <b>IMC à 55 ans</b> hommes : 1,39 (1,12-1,71) / femmes : 1,01 (0,86-1,18)
Burton, 2010 (147)	Royaume-Uni	hommes et femmes	125 cas de cancer colorectal / 131 décès par cancer colorectal / 12206 total	incidence et mortalité par cancer	surpoids avant 30 ans	<b>incidence</b> général : 1,25 (0,62-2,50) / hommes : 1,25 (0,60-2,61) / femmes : 1,23 (0,15-10,17) <b>mortalité</b> général : 1,12 (0,58-2,17) / hommes : 0,97 (0,47-2,01) / femmes : 2,80 (0,56-13,95)
Campbell, 2010 (152)	Etats-Unis	hommes et femmes	1794 cas / 2684 témoins	incidence cancer	IMC à 20 ans et au moment de l'étude	<b>obésité à 20 ans</b> hommes : 1,58 (0,93-2,70) / femmes : 1,39 (0,81-1,36) <b>obésité au moment de l'étude</b> hommes : 1,79 (1,33-2,40) / femmes : 1,34 (1,03-1,75)

**Annexe F (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Nock, 2008 (154)	Etats-Unis	hommes et femmes	438 cas / 491 témoins	incidence cancer	IMC à 20, 30, 40 et 50 ans	<p><b>obésité à 20 ans</b> général : 0,69 (0,31-1,55) / hommes : 1,31 (0,40-4,29) / femmes : 0,42 (0,12-1,44)</p> <p><b>obésité à 30 ans</b> général : 0,88 (0,46-1,67) / hommes : 0,91 (0,37-2,22) / femmes : 1,01 (0,39-2,59)</p> <p><b>obésité à 40 ans</b> général : 0,85 (0,52-1,39) / hommes : 0,71 (0,36-1,42) / femmes : 1,04 (0,51-2,03)</p> <p><b>obésité à 50 ans</b> général : 1,31 (0,86-2,01) / hommes : 1,16 (0,61-2,21) / femmes : 1,48 (0,21-2,72)</p>
Campbell, 2007 (155)	Canada	hommes et femmes	2696 cas / 2668 témoins	incidence cancer	IMC à 20 ans et 2 ans avant l'étude	<p><b>obésité à 20 ans</b> général hommes : 1,94 (1,19-3,16) / femmes : 0,97 (0,58-1,64) localisation côlon : hommes : 2,05 (1,21-3,50) / femmes : 0,98 (0,55-1,73)</p> <p>rectum : hommes : 1,60 (0,83-3,07) / femmes : 0,89 (0,42-1,88)</p> <p><b>obésité au moment de l'étude</b> général hommes : 1,80 (1,43-2,27) / femmes : 0,94 (0,75-1,18) localisation côlon : hommes : 2,04 (1,56-2,66) / femmes : 0,91 (0,71-1,16)</p> <p>rectum : hommes : 1,41 (1,02-1,95) / femmes : 1,00 (0,72-1,39)</p>
Lundqvist, 2007 (149)	Suède et Finlande	jumeaux	cohorte âgée : 837 cas / 24821 total cohorte jeune: 358 cas / 43328 total	incidence cancer	IMC de l'adulte jeune ou âgé	<p><b>cohorte âgée</b> surpoids : côlon : 1,1 (0,9-1,3) / rectum : 1,2 (0,9-1,5) obésité : côlon : 1,3 (0,9-1,8) / rectum : 0,7 (0,4-1,2)</p> <p><b>cohorte jeune</b> surpoids : côlon : 1,0 (0,7-1,4) / rectum : 1,2 (0,8-1,7) obésité : côlon : 1,1 (0,5-2,5) / rectum : 0,9 (0,3-2,5)</p>
Le Marchand, 1997 (156)	Hawaï	hommes et femmes	596 cas/ 596 témoins	incidence cancer	IMC à 15 ans, 25 ans, 35 ans et 5 ans avant l'étude	<p><b>IMC élevé à 15 ans</b> hommes : 1,0 (0,7-1,5) / femmes : 1,6 (1,0-2,6)</p> <p><b>IMC élevé à 25 ans</b> hommes : 1,5 (1,0-2,2) / femmes : 1,5 (0,9-2,3)</p> <p><b>IMC élevé à 35 ans</b> hommes : 1,5 (1,0-2,2) / femmes : 1,6 (1,0-2,5)</p> <p><b>IMC élevé 5 ans avant l'étude</b> hommes : 2,2 (1,5-3,2) / femmes : 1,2 (0,8-1,9)</p>

**Annexe F (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Le Marchand, 1992 (150)	Hawaï	hommes	737 cas / 52539 total	incidence cancer	IMC chez le jeune adulte ou plus âgé	<b>sigmoïde</b> IMC élevé à 15-29 ans : 2,1 (1,4-3,2) / années prédiagnostiques : 1,7 (1,1-2,5)
Lee, 1992 (148)	Etats-Unis	hommes	302 cas / 17595 tot	incidence cancer	IMC chez des étudiants et adultes	<b>surpoids à l'âge adulte</b> 1,52 (1,06-2,17), par unité d'IMC : 1,08 (1,04-1,13) <b>surpoids à l'entrée au collège</b> 1,42 (0,99-2,04), par unité d'IMC : 1,05 (1,00-1,10)
Tamakoshi, 2004 (153)	Japon	hommes et femmes	249 décès / 101946 total	mortalité	IMC à 20 ans et au moment de l'étude	<b>obésité à 20 ans</b> hommes : 1,02 (0,24-4,37) / femmes : 3,41 (1,44-8,06) <b>obésité au moment de l'étude</b> hommes : 0,64 (0,15-2,69) / femmes : 1,36 (0,39-4,75)
Okasha, 2002 (146)	Royaume- Uni	hommes et femmes	hommes : 64 décès / 8335 total femmes : 82 décès / 2340 total	mortalité	IMC chez les étudiants	pour hommes uniquement : 0,98 (0,47-2,05)

**Annexe F (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
<b>Études sur la prise de poids ou d'IMC</b>						
<i>Études prospectives</i>						
Bassett, 2010 (151)	Australie, Italie, Grèce, Royaume- Uni	hommes et femmes	569 cas / 39626 total	incidence cancer colique	changement de poids depuis âge de 18 ans	<b>général</b> prise de poids, par tranche de 5 kg : hommes : 1,11 (1,03-1,20) / femmes : 1,00 (0,94-1,07) <b>localisation</b> <i>côlon proximal</i> : hommes : 1,14 (1,03-1,25) / femmes : 1,01 (0,92- 1,10) <i>côlon distal</i> : hommes : 1,09 (0,97-1,22) / femmes : 0,98 (0,88-1,10) <b>prise de poids supérieure à 10 kg</b>
Laake, 2010 (159)	Norvège	hommes et femmes	283 cas / 43226 total	incidence cancer colique	changement de poids depuis 10 ans environ	<b>général</b> hommes : 1,45 (0,91-2,31) / femmes : 1,20 (0,77-1,88) <b>localisation</b> <i>côlon proximal</i> : hommes : 1,02 (0,47-2,18) / femmes : 1,46 (0,83- 2,56) <i>côlon distal</i> : hommes : 1,87 (0,93-3,75) / femmes : 0,91 (0,43-1,94)
Rapp, 2008 (160)	Autriche	hommes et femmes	3128 cas / 65649 total	incidence cancer	changement de poids depuis 10 ans	<b>diminution de poids</b> <i>hommes</i> côlon : 0,50 (0,29-0,87) / rectum : 0,82 (0,37-1,82) <i>femmes</i> côlon : 0,97 (0,58-1,53) / rectum : non évalué <b>prise de poids</b> , de 0,3 à 0,5 kg/m <sup>2</sup> /an <i>hommes</i> côlon : 0,84 (0,47-1,49) / rectum : 1,44 (0,65-3,21) <i>femmes</i> côlon : 1,14 (0,63-2,07) / rectum : non évalué
Thygesen, 2006 (158)	Etats-Unis	hommes	765 cas / 46349 total	incidence cancer	prise de poids (dépendant du temps) depuis 21 ans, ou depuis 50 ans environ	<b>prise de poids depuis 50 ans</b> , par tranche de 4,5 kg 1,14 (1,00-1,29) <b>prise de poids tous les 10 ans depuis 21 ans</b> , par tranche de 4,5 kg 1,33 (1,11-1,58)
Tamakoshi, 2004 (153)	Japon	hommes et femmes	249 décès / 101946 total	mortalité cancer	IMC à 20 ans et au moment de l'étude	<b>stratification selon l'IMC à 20 ans et au moment de l'étude</b> IMC à 20 ans < 22 et à baseline > 26 : hommes : 0,62 (0,08-4,61) / femmes : 3,41 (1,29-9,02) /
French, 1997 (161)	Etats-Unis	femmes	261 cas / 33834 total	incidence cancer	fluctuations de poids, prise de poids	dernier quartile de variations de poids : 1,14 (0,76-1,71) prise de poids importante : 1,06 (0,71-1,56)

**Annexe F (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
<i>Etudes cas-témoins</i>						
						<b>par tranche de 5 kg général</b> 1,07 (1,04-1,11)
						<b>sexe</b> hommes : 1,08 (1,03-1,14) / femmes : 1,06 (1,01-1,12)
						<b>type de tumeurs</b> MS stable : 1,15 (1,09-1,21) / tumeurs MSI-low : 0,97 (0,86-1,09) / tumeurs MSI-high : 1,06 (0,95-1,18)
						<b>plus de 10 kg/m<sup>2</sup> de changement depuis 30 ans</b> général : 2,40 (1,23-4,66) / hommes : 0,64 (0,20-0,85) / femmes : 4,20 (1,85-9,53)
						<b>plus de 10 kg/m<sup>2</sup> de changement depuis 20 ans</b> général : 2,36 (1,29-4,32) / hommes : 1,09 (0,41-2,87) / femmes : 2,74 (1,27-5,92)
						<b>prise de + de 21 kg</b> <b>général</b> hommes : 1,64 (1,28-2,11) / femmes : 1,13 (0,88-1,46)
						<b>localisation</b> <i>côlon</i> : hommes : 1,77 (1,33-2,37) / femmes : 1,21 (0,92-1,60) <i>rectum</i> : hommes : 1,46 (1,03-2,06) / femmes : 1,00 (0,69-1,45)
Campbell, 2010 (152)	Etats-Unis	hommes et femmes	1794 cas / 2684 témoins	incidence cancer	prise de poids à l'âge adulte	
Nock, 2008 (154)	Etats-Unis	hommes et femmes	438 cas / 491 témoins	incidence cancer	changement d'IMC depuis l'âge de 20 ans et 30 ans	
Campbell, 2007 (155)	Canada	hommes et femmes	2696 cas / 2668 témoins	incidence cancer	prise de poids depuis l'âge de 20 ans	
Le Marchand, 1997 (156)	Hawaï	hommes et femmes	596 cas/ 596 témoins	incidence cancer	prise de poids depuis l'âge de 25 ans	hommes : 1,2 (0,8-1,8) / femmes : 1,1 (0,7-1,7)

**Annexe F (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
<b>Etudes sur les composantes de la taille</b>						
Whitley, 2009 (167)	Royaume- Uni	hommes et femmes	59 cas / 2642 total	incidence cancer	taille et ses composantes mesurées dans l'enfance	<b>taille</b> tous âges : 1.06 (0.84-1.33) / moins de 8 ans : 1.28 (0.93-1.75) / plus de 8 ans : 0.87 (0.62-1.20)
						<b>longueur des jambes</b> tous âges : 1.05 (0.84-1.30) / moins de 8 ans : 1.25 (0.94-1.67) / plus de 8 ans : 0.88 (0.63-1.23)
						<b>taille assise</b> tous âges : 1.00 (0.76-1.32) / moins de 8 ans : 1.15 (0.77-1.71) / plus de 8 ans : 0.88 (0.59-1.30)
Gunnell, 2003 (165)	Royaume- Uni	hommes	38 cas / 2393 total	incidence cancer	taille et ses composantes mesurées à l'âge adulte	taille: 0.96 (0.69-1.34) / longueur des jambes: 0.94 (0.67-1.31) / taille assise : 1.01 (0.73-1.39)
Albanes, 1988 (166)	Etats-Unis	hommes et femmes	hommes : 62 cas / 5141 total femmes : 67 cas / 7413 total	incidence cancer	taille et ses composantes mesurées à l'âge adulte	<b>taille</b> hommes : 2.1 (1.0-4.5) / femmes : 1.6 (0.8-3.0)
						<b>longueur des jambes</b> hommes : 1.5 (0.7-3.0) / femmes : 1.4 (0.7-2.8)
						<b>taille assise</b> hommes : 1.4 (0.6-3.0) / femmes : 1.4 (0.7-3.0)

**Annexe G : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé l'évolution de l'anthropométrie au cours de la vie et la prévalence ou la récurrence des adénomes colorectaux**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Sedjo, 2007 (117)	Etats-Unis	hommes et femmes	136 cas / 464 témoins	adénome	IMC et TT 10 ans et 5 ans avant l'étude et au moment de l'étude, prise de poids	<p align="center"><b>moment de la mesure</b></p> <i>obésité</i> : 10 ans avant l'étude : 1,54 (0,87-2,71) / 5 ans avant : 1,59 (0,86-2,93) / au moment de l'étude : 2,16 (1,13-4,14) <i>TT</i> 10 ans avant l'étude : 1,11 (0,68-1,81) / 5 ans avant : 1,10 (0,66-1,84) / au moment de l'étude : 1,49 (0,84-2,64) <p align="center"><b>prise de poids</b></p> sur 10 ans : 2,09 (1,19-3,66) / sur 5 ans : 2,17 (1,15-4,11)
Giovannucci, 1996 (114)	Etats-Unis	femmes	439 cas / 13057 témoins	adénome (dont carcinome in situ)	IMC à 18 ans et actuel	<p align="center"><b>côlon distal</b></p> <i>IMC adulte</i> : surpoids : 1,03 (0,72-1,47) / obésité : 1,50 (1,02-2,21) / obésité, gros adénomes : 2,21 (1,18-4,16) <i>IMC à 18 ans</i> obésité, gros adénomes : 1,94 (1,07-3,52)
Kono, 1999 (120)	Japon	hommes	189 cas / 226 témoins	premier adénome	IMC 10 ans avant l'étude et au moment de l'étude, prise de poids	<p align="center"><b>moment de la mesure</b></p> 10 ans avant l'étude : surpoids : 1,5 (0,7-3,1) / au moment de l'étude : surpoids : 2,4 (1,1-5,1) <p align="center"><b>prise de poids</b> + de 6 kg : 2,2 (1,0-4,8) </p>
Bird, 1998 (116)	Etats-Unis	hommes et femmes	483 cas / 483 témoins	premier adénome	IMC à 18 ans, 10 et 5 ans avant l'étude et au moment de l'étude, prise de poids	<p align="center"><b>moment de la mesure</b></p> obésité à 18 ans : 1,1 (0,8-1,6) / 10 ans avant l'étude : 1,3 (0,9-1,8) / 5 ans avant : 1,3 (0,9-1,9) / au moment de l'étude : 1,6 (1,1-2,2) <p align="center"><b>prise de poids</b></p> depuis l'âge de 18 ans : 1,1 (0,7-1,8) / depuis 10 ans : 1,4 (0,8-2,4) / depuis 5 ans : 1,3 (0,8-2,1)
Lubin, 1997 (157)	Israel	hommes et femmes	111 cas / 111 témoins	récidive adénomes	prise de poids depuis l'âge de 18 ans	1,5 (1,1-2,1)

IMC : indice de masse corporelle ; TT : tour de taille.

**Annexe H : Activités estrogéniques, anti-estrogéniques, androgéniques et anti-androgéniques des principaux progestatifs utilisés dans le THM**

[D'après (187)]

<b>Progestatif</b>	<b>Activité anti-estrogénique</b>	<b>Activité estrogénique</b>	<b>Activité androgénique</b>	<b>Activité anti-androgénique</b>
Progestérone	+	-	-	(+)
Dydrogestérone	+	-	-	-
Médrogestérone	+	-	-	-
Dérivés de la progestérone, prégnanes				
Acétate de médroxyprogestérone	+	-	(+)	-
Acétate de chlormadinone	+	-	-	+
Acétate de cypotérone	+	-	-	++
Dérivés de la progestérone, nor-prégnanes				
Acétate de nomégestrol	+	-	-	+
Promégestone	+	-	-	-
Dérivés de la testostérone, estranes				
Acétate de noréthistérone	+	+	+	-
Tibolone	+	+	++	-
Lynestrénol	+	+	+	-
Dérivés de la testostérone, gonanes				
Lévonorgestrel	+	-	+	-
Diénogest	+	-	-	+
Gestodène	+	-	+	-

++ : activité forte ; + : activité moyenne ; (+) : activité faible ; - : absence d'activité

## Annexe I : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé les relations entre l'utilisation de THM et le risque de cancer colorectal

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Méta-analyses</b>						
Green, 2011 (208)	-		30 études : 14 rétrospectives / 13 prospectives / 3 essais randomisés	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,84 (0,81-0,88)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 0,83 (0,79-0,86) / E + P : 0,81 (0,75-0,87)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,77 (0,73-0,82) / passée : 0,89 (0,84-0,95)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt; 5 ans) : 0,85 (0,81-0,90) / longue (≥ 5 ans) : 0,78 (0,74-0,83)</p> <p><b>localisation</b> côlon : 0,85 (0,81-0,90) / rectum : 0,87 (0,80-0,95)</p>
						<p><b>type de THM</b> E seul : 0,79 (0,69-0,91) / E + P : 0,74 (0,68-0,81)</p> <p><b>localisation</b> <i>E seul</i> : côlon : 0,74 (0,61-0,89) / rectum : 0,86 (0,75-0,99) <i>E + P</i> : côlon : 0,78 (0,69-0,89) / rectum : 0,87 (0,70-1,08)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> <i>E seul</i> : courte : 0,88 (0,80-0,96) / longue : 0,74 (0,61-0,91) <i>E + P</i> : courte : 0,77 (0,66-0,91) / longue : 0,81 (0,70-0,94)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> <i>E seul</i> : en cours : 0,70 (0,57-0,85) / passée : 0,86 (0,67-1,11) <i>E + P</i> : en cours : 0,80 (0,69-0,93) / passée : 0,70 (0,56-0,89)</p>
Lin, 2011 (216)	-	femmes péri- et post- ménopausées	20 études : 8 cas- témoins / 8 cohortes / 4 essais randomisés	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,89 (0,76-1,05)</p> <p><b>localisation</b> côlon : 0,92 (0,79-1,08) / rectum : 0,97 (0,85-1,11) ; côlon droit : 0,85 (0,65-1,11) / côlon gauche : 0,90 (0,75-1,08)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> côlon : récente : 0,67 (0,59-0,77) / passée : 0,93 (0,82-1,06)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> sur côlon : courte (&lt;5 ans) : 1,03 (0,74-1,44) / longue (≥ 5 ans) : 0,89 (0,70-1,14)</p>
						<p><b>type de THM</b> E seul : 0,79 (0,69-0,91) / E + P : 0,74 (0,68-0,81)</p> <p><b>localisation</b> <i>E seul</i> : côlon : 0,74 (0,61-0,89) / rectum : 0,86 (0,75-0,99) <i>E + P</i> : côlon : 0,78 (0,69-0,89) / rectum : 0,87 (0,70-1,08)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> <i>E seul</i> : courte : 0,88 (0,80-0,96) / longue : 0,74 (0,61-0,91) <i>E + P</i> : courte : 0,77 (0,66-0,91) / longue : 0,81 (0,70-0,94)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> <i>E seul</i> : en cours : 0,70 (0,57-0,85) / passée : 0,86 (0,67-1,11) <i>E + P</i> : en cours : 0,80 (0,69-0,93) / passée : 0,70 (0,56-0,89)</p>
Nanda, 1999 (197)	-	femmes post- ménopausées	25 études : 12 cas- témoins / 12 cohortes / 1 vieil essai	incidence cancer colorectal	THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,89 (0,76-1,05)</p> <p><b>localisation</b> côlon : 0,92 (0,79-1,08) / rectum : 0,97 (0,85-1,11) ; côlon droit : 0,85 (0,65-1,11) / côlon gauche : 0,90 (0,75-1,08)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> côlon : récente : 0,67 (0,59-0,77) / passée : 0,93 (0,82-1,06)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> sur côlon : courte (&lt;5 ans) : 1,03 (0,74-1,44) / longue (≥ 5 ans) : 0,89 (0,70-1,14)</p>

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Hébert-Croteau, 1998 (196)	-		19 études : 11 cas- témoins / 7 cohortes / 1 vieil essai	incidence cancer colique	THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,85 (0,73-0,99)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,69 (0,52-0,91) / passée : 0,78 (0,69-0,88)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt;5 ans) : 0,88 (0,64-1,21) / longue (≥ 5 ans) : 0,73 (0,53-1,02)</p>
<hr/>						
Grodstein, 1999 (198)	-	femmes post- ménopausées	18 études au total (8 cas-témoins / 9 cohortes / 1 essai), 13 en seconde analyse	incidence cancer colorectal	THM, récence d'utilisation durée d'utilisation en cours	<p><b>localisation</b> côlon : 0,76 (0,70-0,82) / rectum : 0,81 (0,72-0,92) / côlon droit vs. côlon gauche : résultats similaires, mais sans donnée chiffrée</p> <p><b>récence d'utilisation</b> côlon, en cours : 0,66 (0,59-0,74)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> côlon, en cours : durée courte : 0,61 (0,48-0,79) / durée longue : 0,67 (0,56-0,79)</p>

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Essais randomisés</b>						
Hulley, 2002 (219)	Etats-Unis (HERS)	femmes post-ménopausées	essai : cas : 11 traités / 16 placebo post essai : cas : 10 traités / 10 placebo	incidence cancer colique	E + P (CEE + MPA)	<b>essai</b> 0,69 (0,32-1,49) <b>suivi post essai</b> 1,01 (0,42-2,43) <b>combinaison essai + suivi post essai</b> 0,81 (0,46-1,45)
Ritenbaugh, 2008 (221)	Etats-Unis (WHI)	femmes post-ménopausées avec hystérectomie	cas : 58 traités / 53 placebo; total : 5310 traités / 5429 placebo	incidence cancer colorectal	E seul (CEE)	<b>général</b> 1,12 (0,77-1,63) <b>localisation</b> côlon : 1,26 (0,84-1,88) / rectum : 0,53 (0,18-1,56) ; côlon droit : 1,17 (0,67-2,03) / côlon gauche : 1,45 (0,79-2,64)
Chlebowski, 2004 (220)	Etats-Unis (WHI)	femmes post-ménopausées sans hystérectomie	cas : 43 traités / 72 placebo; total : 8501 traités / 8100 placebo	incidence cancer colorectal	E + P (CEE + MPA)	<b>général</b> 0,56 (0,38-0,81) <b>localisation</b> côlon : 0,54 (0,39-0,82) / rectum : 0,66 (0,26-1,64) <b>remarque</b> cancers diagnostiqués à stade plus avancé dans groupe traité
Cummings, 2008 (292)	22 pays (LIFT)	femmes post-ménopausées	cas : 4 traités / 13 placebo; total : 2249 traités / 2257 placebo	incidence cancer colorectal	Tibolone	0,31 (0,10-0,96)
<b>Suivi post-essai</b>						
LaCroix, 2011 (293)	Etats-Unis (WHI)	femmes post-ménopausées avec hystérectomie	cas : 24 traités / 24 placebo; total : 3778 traités / 1507 placebo	incidence cancer colorectal	E seul (CEE) passé	1,01 (0,58-1,79)
Heiss, 2008 (184)	Etats-Unis (WHI)	femmes post-ménopausées sans hystérectomie	cas : 34 traités / 30 placebo; total : 8052 traités / 7678 placebo	incidence cancer colorectal	E + P (CEE + MPA) passé	1,08 (0,66-1,77)

Annexe I (suite)

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Etudes de cohorte, depuis 2000</b>						
Tsilidis, 2011 (203)	Europe (EPIC)	femmes post- ménopausées	1186 cas / 136275 total	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation, voie d'administration des E	<p><b>général</b> 0,92 (0,81-1,05)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 1,02 (0,79-1,31) / E + P : 0,94 (0,77-1,14)</p> <p><b>voie d'administration</b> orale : 1,04 (0,73-1,49) / cutanée : 1,05 (0,60-1,83)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,91 (0,77-1,06) / passée : 0,95 (0,80-1,13)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt;2 ans) : 0,97 (0,70-1,35) / longue (&lt;5 ans) : 1,19 (0,74-1,92)</p> <p><b>localisation</b> côlon : 1,00 (0,86-1,16) / rectum : 0,76 (0,60-0,97)</p>
DeLellis Henderson, 2010 (199)	Etats-Unis	femmes post- ménopausées	442 cas / 56864 total	incidence cancer colique	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,72 (0,58-0,88)</p> <p><b>localisation</b> côlon droit : 0,67 (0,52-0,87) / côlon gauche : 0,57 (0,37-0,87)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 0,71 (0,56-0,90) / E + P : 0,71 (0,48-1,06)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> récente : 0,64 (0,51-0,80) / passée : 0,88 (0,68-1,15)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt; 5 ans) : 0,85 (0,66-1,10) / longue (&gt;15 ans) : 0,73 (0,55-0,96)</p>

Annexe I (suite)

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
						<p><b>type de THM et récence d'utilisation</b>  <i>E seul</i> : en cours : 0,76 (0,59-0,97) / passée : 1,05 (0,86-1,28)  <i>E + P</i> en cours : 0,93 (0,70-1,23) / passée : 0,88 (0,59-1,29)</p> <p><b>localisation</b>  <i>E seul en cours</i> : côlon : 0,81 (0,61-1,08) / rectum: 0,59 (0,34-1,01)  / côlon droit : 0,76 (0,53-1,10) / côlon gauche : 0,88 (0,53-1,46)  <i>E + P en cours</i>: côlon : 0,90 (0,65-1,26) / rectum : 0,99 (0,57-1,71)  / côlon droit : 1,16 (0,78-1,74) / côlon gauche : 0,53 (0,27-1,03)</p> <p><b>durée d'utilisation</b>  <i>E seul récent</i> : courte (&lt;5 ans) : 1,13 (0,75-1,70) / longue (≥20 ans) : 0,55 (0,36-0,86)  <i>E + P récent</i> : courte (&lt;5 ans) : 0,84 (0,54-1,30) / longue (≥15 ans) : 0,85 (0,50-1,45)</p>
						<p><b>général</b>  0,91 (0,80-1,04)</p> <p><b>type de THM</b>  <i>E seul</i> : 0,83 (0,70-0,99) / <i>E + P</i> : 0,78 (0,60-1,02)</p> <p><b>durée d'utilisation</b>  <i>E seul</i> : courte (&lt;5 ans) : 0,90 (0,73-1,11) / longue (≥10 ans) : 0,74 (0,56-0,96)  <i>E + P</i> : courte (&lt;2 ans) : 0,83 (0,60-1,15) / longue (&gt;5 ans) : 1,12 (0,67-1,82)</p> <p><b>récence d'utilisation</b>  <i>E seul</i> : en cours : 0,75 (0,54-1,05) / passée (&lt;5 ans) : 0,87 (0,61-1,25) / passée (≥10 ans) : 0,88 (0,69-1,11)  <i>E + P</i> : en cours : 0,99 (0,67-1,47) / passée (&lt;5 ans) : 0,60 (0,34-1,05) / passée (≥5 ans) : 0,55 (0,32-0,98)</p>
						<p>CEE seul : 0,80 (0,53-1,20)  CEE + prog : 1,15 (0,74-1,79)</p>
Hildebrand, 2009 (200)	Etats-Unis	femmes post-ménopausées	776 cas / 67412 total	premier cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	
Johnson, 2009 (201)	Etats-Unis	femmes post-ménopausées à l'inclusion ou durant le suivi	960 cas / 56733 total	premier cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	
Prentice, 2009 (212)	Etats-Unis (WHI)	femmes post-ménopausées	CEE seul : 168 cas / 21552 total CEE+MPA : 175 cas / 32084 total	incidence cancer colorectal	type de THM (CEE ou CEE + MPA)	

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Kabat, 2008 (204)	Canada	femmes post- ménopausées	1142 cas / 89835 total	incidence cancer colorectal	THM, durée d'utilisation	<b>général</b> 1,00 (0,87-1,15)
						<b>localisation</b> côlon : 1,01 (0,86-1,20) / rectum : 0,97 (0,75-1,26) / côlon droit : 0,95 (0,75-1,19) / côlon gauche : 1,15 (0,87-1,51)
						<b>durée d'utilisation</b> courte (<1 an) : 0,98 (0,79-1,21) / longue (≥10 ans) : 0,86 (0,64- 1,15)
Corrao, 2008 (205)	Italie	femmes post- ménopausées	383 cas / 73505 total	incidence cancer colorectal	durée d'utilisation, voie d'administration des E	<b>durée d'utilisation</b> référence : durée 1-6 mois / courte (6 mois-1 an) : 0,87 (0,67-1,12) / longue (≥2 ans) : 0,78 (0,68-0,92)
						<b>voie d'administration</b> <i>durée longue</i> voie transdermique : 0,81 (0,57-1,15) / voie orale : 0,55 (0,13-2,21)

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Études cas-témoins, depuis 2000</b>						
Green, 2011 (208)	Royaume- Uni	femmes post- ménopausées	4708 cas / 23490 témoins	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,81 (0,73-0,90)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 0,80 (0,69-0,93) / E + P : 0,83 (0,73-0,94)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,79 (0,69-0,91) / passée récente : 0,75 (0,62-0,90) / passée ancienne : 0,94 (0,78-1,12)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt; 1 an) : 0,80 (0,67-0,95) / longue (≥ 5 ans) : 0,77 (0,65- 0,91)</p> <p><b>localisation</b> côlon : 0,76 (0,67-0,87) / rectum : 0,92 (0,76-1,10)</p>
						<p><b>général</b> 0,52 (0,38-0,73)</p> <p><b>localisation</b> sigmoïde : 0,54 (0,36-0,82) / recto-sigmoïde 0,62 (0,34-1,16) / rectum : 0,47 (0,29-0,74)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt;4 ans) : 0,98 (0,79-1,21) / longue (≥15 ans) : 0,86 (0,64- 1,15)</p> <p><b>type de THM, durée et récence d'utilisation</b> <i>E seul, en cours</i> : courte (≤1 an) : 0,74 (0,41-1,35) / longue (&gt;10 ans) : 0,43 (0,30-0,62) <i>E + P, en cours</i> : courte (≤1 an) : 0,68 (0,37-1,26) / longue (&gt;10 ans) : 0,65 (0,44-0,97) <i>E seul, passée</i> : courte (≤1 an) : 0,60 (0,35-1,04) / longue (&gt;10 ans) 0,70 (0,42-1,19) <i>E + P, passée</i> : courte (≤1 an) : 0,53 (0,25-1,12) / longue (&gt;10 ans) : 1,07 (0,57-2,00)</p> <p><b>localisation</b> <i>E seul, en cours</i> : côlon droit : 0,81 (0,73-0,90) / côlon gauche : 0,84 (0,75-0,95) <i>E + P, en cours</i> : côlon droit : 0,85 (0,73-0,98) / côlon gauche : 0,86 (0,73-1,01)</p>
Long, 2010 (209)	Etats-Unis	femmes pré- ou post- ménopausées	443 cas / 405 témoins	incidence cancer colorectal distal	THM, durée d'utilisation	
Wu, 2010 (215)	Etats-Unis	femmes post- ménopausées	831 cas / 755 témoins	incidence cancer colique	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
Hoffmeister, 2009 (210)	Allemagne	femmes post-ménopausées	546 cas / 910 témoins	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation, voie d'administration des E	<p><b>général</b> 0,65 (0,50-0,84)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,49 (0,31-0,76) / passée : 0,83 (0,62-1,13)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt;3 ans) : 0,60 (0,31-1,15) / longue (≥10 ans) : 0,64 (0,44-0,94)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 0,42 (0,23-0,78) / E + P : 0,60 (0,41-0,87)</p> <p><b>voie d'administration</b> orale : 0,59 (0,39-0,90) / transdermique : 0,40 (0,17-0,90)</p>
Rennert, 2009 (214)	Israël	femmes post-ménopausées	1234 cas / 1226 témoins	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence d'utilisation, voie d'administration des E	<p><b>général</b> 0,37 (0,22-0,62)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,85 (0,62-1,17) / passée : 0,50 (0,33-0,75)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 0,81 (0,51-1,29) / E + P : 0,71 (0,50-0,99)</p> <p><b>voie d'administration</b> orale : 0,68 (0,52-0,90) / transdermique : 1,00 (0,46-2,18)</p> <p><b>localisation</b> distribution similaires chez les utilisatrices et non-utilisatrices de THM</p>
Hoffmeister, 2007 (206)	Allemagne	femmes post-ménopausées	208 cas / 246 témoins	incidence cancer colorectal	THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,41 (0,25-0,67)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,35 (0,19-0,67) / passée : 0,45 (0,25-0,79)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> courte (&lt;5 ans) : 0,38 (0,19-0,74) / longue (≥20 ans) : 0,34 (0,13-0,92)</p> <p><b>localisation</b> côlon : 0,35 (0,20-0,61) / rectum : 0,54 (0,25-1,13)</p>

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
Dinger, 2007 (218)	Allemagne	femmes pré- ou post- ménopausées	354 cas / 1422 témoins	incidence cancer colique	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation, voie d'administration des E	<b>général</b> 0,97 (0,71-1,32) <b>durée d'utilisation</b> courte (<5 ans) : 0,65 (0,37-1,16) / longue (≥10 ans) : 0,87 (0,53-1,41) <b>récence d'utilisation</b> en cours : 1,00 (0,74-1,38) / passée : 0,85 (0,29-2,50) <b>voie d'administration</b> orale : 0,76 (0,54-1,08) / transdermique : 1,17 (0,63-2,16) <b>type de THM</b> E seul : 0,81 (0,51-1,28)
Campbell, 2007 (211)	Canada	femmes post- ménopausées	1045 cas / 903 témoins	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	<b>général</b> 0,64 (0,52-0,77) <b>type de THM</b> E seul : 0,60 (0,47-0,75) / E + P : 0,70 (0,52-0,95) <b>récence d'utilisation</b> <i>E seul</i> en cours : 0,55 (0,41-0,74) / passée : 0,65 (0,47-0,88) <i>E + P</i> en cours : 0,83 (0,58-1,18) / passée : 0,56 (0,33-0,97) <b>durée d'utilisation</b> <i>E seul</i> courte (<5 ans) : 0,58 (0,41-0,82) / longue (≥10 ans) : 0,59 (0,44-0,80) <i>E + P</i> courte (<5 ans) : 0,60 (0,38-0,95) / longue (≥10 ans) : 0,92 (0,62-1,36)
Newcomb, 2007 (213)	Etats-Unis	femmes post- ménopausées	1030 cas / 1074 témoins	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	<b>général</b> 0,9 (0,7-1,1) <b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,8 (0,6-0,9) / passée : 1,1 (0,8-1,4) <b>durée d'utilisation</b> courte (<5 ans) : 0,9 (0,6-1,4) / longue (≥5 ans) : 0,7 (0,6-0,9) <b>type de THM</b> E seul : 0,9 (0,7-1,1) / E + P : 0,7 (0,5-0,9)
Hannaford, 2005 (202)	Royaume- Uni	femmes	146 cas / 438 témoins	incidence cancer colorectal	THM, récence d'utilisation	<b>général</b> 0,49 (0,28-0,88) <b>récence d'utilisation</b> en cours : 0,34 (0,13-0,91) / passée : 0,59 (0,30-1,14)

**Annexe I (suite)**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Événement	Exposition	Résultats
Csizmadi, 2004 (217)	Canada	femmes post-ménopausées	1197 cas / 4669 témoins	incidence cancer colorectal	THM, durée d'utilisation, voie d'administration des E	<p><b>voie d'administration</b> orale : 0,82 (0,70-0,97) / transdermique : 0,60 (0,39-0,92)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> <i>voie orale</i> : courte (&lt;3ans) : 0,90 (0,73-1,01) / longue (≥3ans) : 0,75 (0,60-0,93) <i>voie transdermique</i> : courte (&lt;3ans) : 0,69 (0,43-1,10); longue (≥3ans) : 0,33 (0,12-0,95)</p>
						<p><b>localisation</b> côlon : 0,8 (0,5-1,2) / rectum : 1,7 (0,8-3,6)</p> <p><b>récence d'utilisation</b> <i>côlon</i> : récente : 0,6 (0,4-1,0) / passée : 1,1 (0,6-1,9) <i>rectum</i> : récente : 1,5 (0,5-4,0) / passée : 2,2 (0,8-6,3)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> <i>côlon</i> courte (&lt;5 ans) : 1,0 (0,6-1,7) / longue (≥10ans) : 0,4 (0,2-0,8) <i>rectum</i> courte (&lt;5 ans) : 1,5 (0,6-3,7) / longue (≥10ans) : 2,0 (0,5-8,4)</p> <p><b>type de THM</b> côlon, récente : E seul : 0,5 (0,2-0,9) / E + P : 0,9 (0,4-2,2)</p>
Prihartono, 2000 (207)	Etats-Unis	femmes post-ménopausées	404 cas / 404 témoins	incidence cancer colorectal	THM, type de THM, récence et durée d'utilisation	

E seul : estrogènes seuls ; E + P : estrogènes combinés à des progestatifs ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

**Annexe J : Revue de la littérature des études épidémiologiques ayant analysé les relations entre l'utilisation de THM et le risque d'adénome colorectal**

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
<b>Etudes prospectives (cas-témoins nichées)</b>						
Woodson, 2001 (222)	Etats-Unis	femmes péri- ou post- ménopausées	200 cas / 420 témoins	récidive d'adénome	THM actuel, type de THM	<p align="center"><b>général</b> 0,85 (0,57-1,27)</p> <p align="center"><b>type de THM</b> E seul : 1,04 (0,68-1,59) / E+P : 0,94 (0,57-1,56)</p> <p align="center"><b>localisation</b> côlon droit : 1,39 (0,85-2,26) / côlon gauche + rectum : 0,56 (0,32-1,00)</p> <p align="center"><b>stade</b> avancé : 0,67 (0,29-1,53)</p> <hr/> <p align="center"><b>adénomes</b> <i>récence d'utilisation</i> : en cours : 0,91 (0,77-1,08) / passée : 1,06 (0,89-1,26) <i>taille des adénomes</i> petits adénomes, en cours : 1,07 (0,84-1,35) / gros adénomes, en cours : 0,74 (0,55-0,99) <i>localisation</i> sigmoïde, en cours : 0,95 (0,78-1,16) / rectum, en cours : 0,82 (0,59-1,13)</p> <p align="center"><b>cancer</b> <i>récence d'utilisation</i> : en cours : 0,65 (0,50-0,83) / passée : 0,84 (0,67-1,05) <i>durée</i> : en cours : &lt; 5 ans : 0,56 (0,39-0,83) / ≥ 5 ans : 0,72 (0,53-0,96) <i>localisation</i> côlon, en cours : 0,64 (0,48-0,85) / rectum, en cours : 0,67 (0,40-1,12)</p>
Grodstein, 1998 (223)	Etats-Unis	femmes post- ménopausées	cancer : 470 cas / 59002 total adénomes : 838 cas /21153 témoins	adénome distal et premier cancer	THM, récence et durée d'utilisation	
<b>Etudes cas-témoins</b>						
Murff, 2007 (224)	Etats-Unis	femmes post- ménopausées	169 cas / 586 témoins	premier adénome	THM, durée d'utilisation	<p align="center"><b>général</b> 0,72 (0,37-1,39) / &lt; 56 ans : 1,38 (0,47-4,02) / ≥ 56 ans : 0,40 (0,16-0,98)</p> <p align="center"><b>durée d'utilisation</b> &lt; 56 ans : courte : 1,04 (0,24-4,53) / longue : 8,41 (1,37-51,58) ≥ 56 ans : courte : 0,07 (0,006-0,81) / longue : 0,27 (0,09-0,80)</p> <hr/> <p align="center"><b>durée d'utilisation</b> <i>adénomes non avancés</i> : ≤ 5 ans : 0,86 (0,67-1,09) / &gt; 5 ans : 0,81 (0,60-1,09) <i>adénomes avancés</i> : ≤ 5 ans : 0,90 (0,58-1,40) / &gt; 5 ans : 0,92 (0,55-1,52)</p>
Gondal, 2005 (225)	Norvège	femmes de 50 à 64 ans	858 cas / 5803 témoins	adénome distal	THM, durée d'utilisation	

**Annexe J** (suite)

Auteur et année	Pays	Population	Effectifs	Evénement	Exposition	Résultats
Purdue, 2005 (226)	Etats-Unis	femmes post-ménopausées	1468 cas / 19203 témoins	premier adénome colique gauche	THM, récence et durée d'utilisation	<p><b>récence d'utilisation</b> passée : 1,03 (0,88-1,21) / en cours : 0,85 (0,75-0,97)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> ≤ 1 an : 0,97 (0,81-1,17) / 2-5 ans : 0,93 (0,79-1,09) / 6-9 ans : 0,92 (0,76-1,11) / 0,85 (0,73-0,98)</p> <p><b>taille des adénomes</b> <i>en cours</i> : petits adénomes : 0,79 (0,66-0,95) / gros adénomes : 0,90 (0,70-1,17)</p>
Morimoto, 2002 (119)	Etats-Unis	femmes	173 cas / 438 témoins	adénome	THM	<p><b>général</b> 0,5 (0,3-0,7)</p>
Terry, 2002 (118)	Etats-Unis	femmes	119 cas / 1866 témoins	premier adénome	THM	<p><b>stade</b> non avancé : 0,7 (0,4-1,0) / avancé : 0,4 (0,2-0,9)</p>
Chen, 1998 (227)	Etats-Unis	femmes	187 cas / 188 témoins	premier adénome distal	THM récents, durée d'utilisation, type de THM	<p><b>récence d'utilisation</b> récente par rapport à non récente : 0,57 (0,35-0,94)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> ≤ 5 ans : 0,64 (0,34-1,25) / &gt; 5 ans : 0,48 (0,23-0,97) / &gt; 10 ans : 0,26 (0,09-0,74)</p> <p><b>type de THM</b> E seul : 0,42 (0,22-0,79) / E + P : 0,87 (0,42-1,78)</p> <p><b>localisation</b> côlon gauche : 0,54 (0,30-0,96) / rectum : 0,67 (0,33-1,39)</p> <p><b>restriction aux femmes post-ménopausées</b> 0,48 (0,28-0,82)</p>
Peipins, 1997 (228)	Etats-Unis	femmes post-ménopausées	115 cas / 232 témoins	premier adénome	THM, durée d'utilisation	<p><b>général</b> 0,78 (0,41-1,47)</p> <p><b>durée d'utilisation</b> 1-5 ans : 0,62 (0,25-1,54) / ≥ 6 ans : 0,55 (0,21-1,48)</p>
Potter, 1996 (229)	Etats-Unis	femmes post-ménopausées	219 cas / 438 témoins	premier adénome	THM, durée d'utilisation	<p><b>durée d'utilisation</b> &lt; 5 ans : 0,57 (0,36-0,91) / ≥ 5 ans : 0,43 (0,26-0,71)</p>
Jacobson, 1995 (230)	Etats-Unis	femmes	219 cas / 438 témoins	premier adénome	THM	non significatif

E seul : estrogènes seuls ; E + P : estrogènes combinés à des progestatifs ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

## Annexe K : Courrier envoyé aux femmes pour valider les cas d'adénomes



Nutrition, Hormones et Cancer



Réf : «IDENT»

Mme «Nom» «Prenom»  
Née «NomJF»  
«Adr1»  
«Adr2»  
«CP» «Loc»

Villejuif, le 15 septembre 2008

Chère Madame,

Dans l'un des questionnaires de l'étude E3N, vous nous avez signalé avoir eu un(des) polype(s) intestinal(ux) et nous vous en remercions\*.

Afin que cette information soit totalement exploitable pour nos recherches, elle doit être complétée par certaines données figurant sur le **compte-rendu de coloscopie et sur l'examen anatomo-pathologique**. Ce dernier est généralement rédigé par le laboratoire suite à l'analyse du prélèvement effectué lors de la coloscopie et permet de préciser certaines caractéristiques du polype (type histologique, dysplasie...).

Nous souhaitons obtenir une copie de ces comptes-rendus pour tous les polypes vous ayant été diagnostiqués. Pour cela,

- Pouvez-vous nous donner les noms et adresses des praticiens vous ayant pris en charge (**établissements, gastro-entérologues, généralistes**) ?
- Si ces documents ou une partie sont en votre possession, vous serait-il possible de nous en adresser une copie (ou de nous adresser vos exemplaires que nous vous retournerons dans les plus brefs délais) ?

Merci de bien vouloir nous faire parvenir le plus rapidement possible votre réponse en utilisant l'enveloppe T fournie.

Encore une fois, soyez vivement remerciée de votre précieuse collaboration et recevez, chère Madame, nos meilleures salutations.

Dr Françoise Clavel-Chapelon,  
Directeur de Recherche INSERM,  
Responsable de l'Etude E3N.

Dr Marie-Christine Boutron-Ruault,  
Directeur de Recherche INSERM,  
Médecin attachée de l'Etude E3N.

\* Dans 4 cas pour 10 000, une erreur informatique ou une erreur de remplissage du questionnaire peut vous avoir attribué une telle pathologie, sans que vous n'en ayez jamais souffert. Au cas où vous infirmeriez cette information, veuillez accepter toutes nos excuses pour cette erreur.



Nutrition, Hormones et Cancer



Réf : «IDENT»

Je vous confirme l'existence de ce(s) polype(s) intestinal(ux) :  oui  non

D'après vos réponses aux questionnaires E3N, nous avons enregistré les informations suivantes concernant la survenue de polypes intestinaux. Pouvez-vous les vérifier et les compléter ?

<i>DATE DE DIAGNOSTIC DU (OU DES) POLYPE(S)** Jour / Mois / Année</i>	<i>Coordonnées du gastro-entérologue ou établissement vous ayant pris en charge et de votre généraliste</i>
1)	..... .....
2)	..... .....
3)	..... .....
4)	..... .....
5)	..... .....
6)	..... .....

(Continuez au verso si besoin)

Merci de cocher les cases correspondant à votre réponse :

- Je vous adresse ci-joint le(s) document(s) en ma possession
- Je souhaite que vous me le(s) renvoyiez
- Je n'ai pas le(s) document(s) et souhaite que vous cherchiez vous-même à vous le(s) procurer

\*\* Si vous avez eu plusieurs polypes diagnostiqués au cours de la même coloscopie, merci de n'indiquer qu'une seule date.

## Annexe L : Courrier envoyé aux médecins pour valider les cas d'adénomes



Nutrition, Hormones et Cancer



«Type» «nomMT» «prenomMT»  
 «adrMT1»  
 «adrMT2» «adrMT3»  
 «CPMT» «LocMT»

Réf: «Nummed»

Villejuif, le 15/01/2009

Cher Confrère,

L'étude prospective E3N a été entreprise par l'INSERM afin de rechercher des facteurs de risque de cancer. E3N porte sur le suivi de **100 000 femmes volontaires**, adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale. Nous nous intéressons actuellement à la survenue **d'adénomes colorectaux**.

Une(certaines) de vos patientes, participante(s) de l'étude E3N, nous a(ont) signalé avoir été porteuse(s) de polypes\*. La localisation, la taille et l'histologie nous sont indispensables afin de permettre des analyses selon les différents types de tumeur. C'est pourquoi nous vous remercions de **nous fournir les documents (compte-rendu de coloscopie et/ou compte-rendu anatomopathologique) qui nous manquent** s'ils sont en votre possession. L'anonymat de votre(vos) patiente(s) sera assuré grâce aux étiquettes jointes. Au cas où cette(ces) femme(s) aurait(ent) eu **plusieurs polypes simultanément ou à d'autres dates que celle(s) mentionnée(s) ici** merci de nous fournir **tous les comptes-rendus correspondants**.

A défaut, pourriez-vous nous indiquer les coordonnées du médecin en possession de ces documents et/ou du laboratoire qui a réalisé les examens histologiques ?

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, informés de cette démarche, n'ont soulevé aucune objection à la réalisation de notre étude.

Restant à votre disposition et vous remerciant par avance, nous vous prions de croire, cher Confrère, en l'assurance de nos sentiments confraternels.

Dr Marie-Christine Boutron-Ruault,  
 Directeur de Recherche INSERM,  
 Médecin attachée de l'Etude E3N

Dr Françoise Clavel-Chapelon,  
 Directeur de Recherche INSERM,  
 Responsable de l'Etude E3N.

*\* Dans 4 cas pour 10 000, une erreur informatique ou une erreur de remplissage du questionnaire peut avoir attribué une telle pathologie à la patiente, sans qu'elle n'en ait jamais souffert. Si tel est le cas, veuillez nous le signaler et accepter toutes nos excuses pour cette erreur.*



Madame : «Nom» «Prenom» née «NomJF» en «dtu»

«resultatcolo» en «dt\_colo».  
Document(s) manquant(s) : «docDemande»

«IDENT»  
«Nummed»

«resultatcolo» en «dt\_colo».  
Document(s) manquant(s) : «docDemande»

«IDENT»  
«Nummed»

---

Madame : «Nom» «Prenom» née «NomJF» en «dtu»

«resultatcolo» en «dt\_colo».  
Document(s) manquant(s) : «docDemande»

«IDENT»  
«Nummed»

«resultatcolo» en «dt\_colo».  
Document(s) manquant(s) : «docDemande»

«IDENT»  
«Nummed»

**Annexe M : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux variables anthropométriques à l'âge adulte, selon leur localisation (1990-2008, n = 2049 pour la taille, le poids, l'IMC, la prise et les fluctuations de poids ; 1995-2008, n = 61725 pour les tours de taille et de hanche et le RTH).**

	PA	Tous cancers					Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Taille (cm), quartiles																		
<158	324424	166	1,00	référence	1,00	référence	104	1,00	référence	55	1,00	référence	48	1,00	référence	56	1,00	référence
[158 - 162[	378146	182	1,01	0,82 - 1,24	1,01	0,82 - 1,24	111	1,08	0,76 - 1,29	61	1,00	0,69 - 1,43	49	0,97	0,65 - 1,44	62	1,01	0,70 - 1,45
[162 - 165,5[	376085	184	1,07	0,86 - 1,32	1,06	0,86 - 1,31	115	1,03	0,82 - 1,40	64	1,08	0,75 - 1,55	54	1,12	0,76 - 1,66	61	1,04	0,72 - 1,49
≥165,5	342714	158	1,08	0,87 - 1,34	1,07	0,86 - 1,33	93	1,03	0,77 - 1,36	60	1,17	0,81 - 1,70	38	0,95	0,62 - 1,46	55	1,09	0,75 - 1,58
<i>P</i> de tendance linéaire				0,39		0,44			0,70			0,30			0,96			0,65
Poids (kg)																		
<54,0	314325	135	1,00	référence	1,00	référence	84	1,00	référence	44	1,00	référence	39	1,00	référence	45	1,00	référence
[54,0 - 58,1[	331260	151	1,04	0,82 - 1,31	1,04	0,83 - 1,32	90	1,00	0,74 - 1,34	57	1,21	0,82 - 1,79	38	0,92	0,59 - 1,44	52	1,07	0,72 - 1,59
[58,1 - 64,4[	336402	159	1,00	0,80 - 1,26	1,01	0,80 - 1,27	104	1,05	0,79 - 1,40	49	0,97	0,65 - 1,46	46	1,01	0,66 - 1,54	58	1,09	0,74 - 1,60
≥64,4	432828	244	1,12	0,90 - 1,36	1,10	0,89 - 1,36	145	1,03	0,79 - 1,35	89	1,28	0,89 - 1,84	66	1,02	0,68 - 1,51	79	1,04	0,72 - 1,50
<i>P</i> de tendance linéaire				0,39		0,43			0,78			0,33			0,81			0,87
IMC (kg/m <sup>2</sup> )																		
<18,5	50058	27	1,29	0,86 - 1,92	1,26	0,84 - 1,88	18	1,39	0,85 - 2,27	9	1,21	0,60 - 2,41	9	1,57	0,77 - 3,18	9	1,25	0,62 - 2,50
[18,5 - 22[	524117	208	1,00	référence	1,00	référence	124	1,00	référence	74	1,00	référence	53	1,00	référence	71	1,00	référence
[22 - 25[	482836	248	1,10	0,92 - 1,33	1,11	0,92 - 1,33	158	1,16	0,92 - 1,47	80	1,04	0,76 - 1,43	76	1,29	0,91 - 1,84	82	1,06	0,77 - 1,46
[25 - 30[	284685	161	1,08	0,88 - 1,33	1,07	0,87 - 1,32	98	1,06	0,81 - 1,39	59	1,18	0,83 - 1,67	42	1,04	0,69 - 1,56	56	1,08	0,76 - 1,55
≥30	72955	45	1,18	0,85 - 1,63	1,15	0,83 - 1,59	25	1,04	0,67 - 1,60	17	1,30	0,76 - 2,22	9	0,87	0,42 - 1,77	16	1,17	0,68 - 2,02
<i>P</i> de tendance linéaire				0,56		0,62			0,93			0,35			0,58			0,70
IMC par augmentation de 1 kg/m <sup>2</sup>																		
				1,01		0,99 - 1,03			1,01			0,99 - 1,03			1,00			0,96 - 1,04
Tour de taille (cm)																		
<70	160166	67	1,00	référence	1,00	référence	41	1,00	référence	25	1,00	référence	17	1,00	référence	24	1,00	référence
[70 - 75[	194086	113	1,29	0,96 - 1,75	1,30	0,96 - 1,76	65	1,22	0,82 - 1,80	42	1,32	0,80 - 2,16	28	1,24	0,68 - 2,26	37	1,20	0,72 - 2,01
[75 - 81[	189231	117	1,27	0,94 - 1,72	1,29	0,95 - 1,74	75	1,33	0,91 - 1,95	41	1,24	0,75 - 2,05	35	1,43	0,80 - 2,55	40	1,26	0,76 - 2,09
≥81	175453	125	1,32	0,98 - 1,79	1,34	0,99 - 1,81	84	1,42	0,97 - 2,08	36	1,09	0,65 - 1,84	42	1,62	0,91 - 2,87	42	1,28	0,77 - 2,14
<i>P</i> de tendance linéaire				0,12		0,11			0,07			0,90			0,08			0,37

Suite du tableau page suivante

	PA	Tous cancers					Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
<b>Tour de hanches (cm)</b>																		
<92	186406	97	1,00	référence	1,00	référence	64	1,00	référence	31	1,00	référence	27	1,00	référence	37	1,00	référence
[92 - 96[	159180	89	0,99	0,74 - 1,21	1,00	0,75 - 1,33	48	0,80	0,55 - 1,17	38	1,36	0,84 - 2,18	21	0,81	0,46 - 1,45	27	0,80	0,49 - 1,31
[96 - 101[	196661	116	0,98	0,75 - 1,29	0,99	0,76 - 1,30	81	1,03	0,74 - 1,43	30	0,83	0,50 - 1,38	38	1,10	0,67 - 1,81	43	0,97	0,63 - 1,51
≥101	176689	120	1,05	0,80 - 1,38	1,06	0,81 - 1,40	72	0,93	0,66 - 1,31	45	1,33	0,84 - 2,13	36	1,06	0,64 - 1,75	36	0,84	0,52 - 1,33
<i>P</i> de tendance linéaire				0,72		0,67			0,98			0,56			0,57			0,64
<b>RTH</b>																		
<0,74	176227	81	1,00	référence	1,00	référence	46	1,00	référence	33	1,00	référence	15	1,00	référence	31	1,00	référence
[0,74 - 0,79[	204517	115	1,16	0,87 - 1,54	1,16	0,87 - 1,54	78	1,38	0,96 - 1,99	34	0,85	0,53 - 1,37	38	2,02	1,11 - 3,67	40	1,07	0,67 - 1,71
[0,79 - 0,82[	182197	126	1,37	1,03 - 1,81	1,37	1,04 - 1,82	74	1,41	0,97 - 2,04	49	1,33	0,85 - 2,07	41	2,31	1,27 - 4,17	33	0,96	0,59 - 1,57
≥0,82	155995	100	1,20	0,90 - 1,62	1,21	0,90 - 1,62	67	1,40	0,96 - 2,05	28	0,85	0,51 - 1,42	28	1,71	0,91 - 3,22	39	1,26	0,78 - 2,03
<i>P</i> de tendance linéaire				0,12		0,12			0,11			0,89			0,13			0,44
<b>Prise de poids moyenne (kg/an)</b>																		
<0	213763	127	1,16	0,86 - 1,55	1,15	0,85 - 1,54	78	1,09	0,75 - 1,58	46	1,42	0,84 - 2,41	34	0,79	0,47 - 1,33	44	1,20	0,87 - 2,60
0	152701	67	1,00	référence	1,00	référence	43	1,00	référence	20	1,00	référence	25	1,00	référence	18	1,00	référence
]0 - 0,5[	395674	228	1,06	0,81 - 1,39	1,08	0,82 - 1,42	152	1,11	0,79 - 1,56	70	1,13	0,69 - 1,86	65	0,81	0,51 - 1,29	87	1,53	0,92 - 2,55
≥0,5	362053	148	1,03	0,77 - 1,38	1,03	0,77 - 1,38	86	0,96	0,66 - 1,38	56	1,26	0,76 - 2,10	41	0,82	0,50 - 1,36	45	1,15	0,66 - 1,98
<i>P</i> de tendance linéaire				0,42		0,50			0,58			0,62			0,93			0,50
<b>Fluctuations de poids moyennes (kg/an)</b>																		
[0 - 0,5[	324601	176	1,00	référence	1,00	référence	123	1,00	référence	47	1,00	référence	60	1,00	référence	63	1,00	référence
]0,5 - 1[	395601	179	0,81	0,66 - 1,00	0,82	0,66 - 1,00	121	0,79	0,62 - 1,02	53	0,90	0,61 - 1,33	58	0,78	0,54 - 1,12	63	0,80	0,57 - 1,14
>1	403989	215	1,08	0,89 - 1,32	1,07	0,88 - 1,31	115	0,83	0,64 - 1,07	92	1,67	1,17 - 2,38	47	0,72	0,49 - 1,05	68	0,93	0,66 - 1,32
<i>P</i> de tendance linéaire				0,37		0,43			0,15			<0,01			0,08			0,72

IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; RTH : rapport tour de taille / tour de hanches.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au 1<sup>er</sup> degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM.

*P* homogénéité côlon vs. rectum : 0,54 ; 0,54 ; 0,38 ; 0,31 ; 0,65 ; 0,40 ; 0,95 et <0,01 pour la taille, le poids, l'IMC, le tour de taille, le tour de hanches, le RTH, la prise de poids et les fluctuations de poids respectivement.

*P* homogénéité côlon droit vs. côlon gauche : 0,79 ; 0,94 ; 0,50 ; 0,49 ; 0,46 ; 0,55 ; 0,70 et 0,30 pour la taille, le poids, l'IMC, le tour de taille, le tour de hanches, le RTH, la prise de poids et les fluctuations de poids respectivement.

Valeurs manquantes (n) : cancers : taille : 64 ; poids : 2064 ; IMC : 2080 ; tour de taille : 0 ; tour de hanches : 0 ; RTH : 0 ; prise de poids : 2064 ; fluctuations de poids : 2064.

**Annexe N : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux variables anthropométriques au cours de la vie, selon leur localisation (1990-2008, n = 70159, 65017 et 92047 pour le poids de naissance, la taille de naissance et les silhouettes).**

	PA	Tous cancers					Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
<b>Prématurité</b>																		
Non	1198509	508	1,00	référence	1,00	référence	316	1,00	référence	174	1,00	référence	131	1,00	référence	185	1,00	référence
Oui	44386	20	1,16	0,74 - 1,82	1,17	0,75 - 1,82	12	1,13	0,64 - 2,02	6	1,00	0,44 - 2,26	7	1,64	0,77 - 3,51	5	0,79	0,33 - 1,92
<b>Poids de naissance chez les non prématurées (g)</b>																		
<3000	160162	54	0,86	0,64 - 1,15	0,86	0,65 - 1,15	29	0,73	0,50 - 1,08	23	1,13	0,72 - 1,79	12	0,77	0,42 - 1,40	17	0,71	0,43 - 1,18
3000-3499	727656	312	1,00	référence	1,00	référence	200	1,00	référence	98	1,00	référence	81	1,00	référence	119	1,00	référence
≥3500	272753	126	1,14	0,94 - 1,42	1,15	0,94 - 1,42	74	1,06	0,81 - 1,39	50	1,44	1,03 - 2,03	30	1,08	0,71 - 1,64	44	1,05	0,74 - 1,48
<i>P</i> de tendance linéaire				0,05		0,05			0,12			0,15			0,33			0,23
<b>Taille de naissance chez les non prématurées (cm)</b>																		
<48	101370	32	0,73	0,51 - 1,05	0,73	0,51 - 1,05	18	0,65	0,40 - 1,05	11	0,75	0,40 - 1,38	9	0,82	0,41 - 1,62	9	0,54	0,28 - 1,07
48-51	867930	375	1,00	référence	1,00	référence	239	1,00	référence	125	1,00	référence	96	1,00	référence	143	1,00	référence
>51	99016	45	1,10	0,81 - 1,50	1,09	0,80 - 1,49	25	0,95	0,63 - 1,44	19	1,37	0,85 - 2,22	11	1,06	0,57 - 1,98	14	0,88	0,51 - 1,53
<i>P</i> de tendance linéaire				0,08		0,08			0,22			0,09			0,53			0,30
<b>Silhouette à 8 ans</b>																		
1	724902	354	1,00	référence	1,00	référence	213	1,00	référence	126	1,00	référence	91	1,00	référence	122	1,00	référence
2	281097	113	0,87	0,70 - 1,08	0,87	0,70 - 1,08	68	0,87	0,66 - 1,14	40	0,87	0,61 - 1,24	31	0,93	0,62 - 1,41	37	0,82	0,57 - 1,19
≥3	330234	174	1,14	0,95 - 1,36	1,13	0,94 - 1,35	108	1,16	0,92 - 1,46	60	1,10	0,81 - 1,49	91	1,20	0,84 - 1,70	61	1,13	0,83 - 1,54
<i>P</i> de tendance linéaire				0,29		0,33			0,33			0,69			0,40			0,58
<b>Silhouette à la puberté</b>																		
1	300796	158	1,00	référence	1,00	référence	97	1,00	référence	55	1,00	référence	47	1,00	référence	50	1,00	référence
2	437445	198	0,90	0,73 - 1,10	0,89	0,72 - 1,10	123	0,90	0,69 - 1,18	67	0,87	0,61 - 1,24	55	0,84	0,57 - 1,23	68	0,97	0,67 - 1,39
≥3	619834	304	1,00	0,83 - 1,22	0,99	0,82 - 1,20	181	0,96	0,75 - 1,23	110	1,03	0,75 - 1,43	76	0,84	0,58 - 1,21	105	1,07	0,76 - 1,50
<i>P</i> de tendance linéaire				0,78		0,94			0,78			0,69			0,37			0,66

Suite du tableau page suivante

	PA	Tous cancers					Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Silhouette à 20-25 ans																		
≤2	714049	327	1,00	référence	1,00	référence	201	1,00	référence	114	1,00	référence	89	1,00	référence	112	1,00	référence
3	464552	235	1,12	0,95 - 1,32	1,11	0,94 - 1,31	147	1,13	0,91 - 1,39	80	1,09	0,82 - 1,45	64	1,11	0,80 - 1,53	83	1,14	0,86 - 1,51
≥4	195305	108	1,20	0,97 - 1,50	1,19	0,95 - 1,47	60	1,06	0,80 - 1,42	42	1,34	0,94 - 1,91	27	1,09	0,71 - 1,68	33	1,05	0,71 - 1,54
<i>P</i> de tendance linéaire				0,06		0,09			0,46			0,12			0,60			0,61
Silhouette à 35-40 ans																		
≤2	439445	200	1,00	référence	1,00	référence	120	1,00	référence	72	1,00	référence	52	1,00	référence	68	1,00	référence
3	581865	286	1,10	0,92 - 1,32	1,10	0,92 - 1,32	184	1,18	0,94 - 1,49	90	0,96	0,71 - 1,31	80	1,19	0,84 - 1,69	104	1,18	0,87 - 1,60
≥4	350689	179	1,13	0,92 - 1,38	1,12	0,91 - 1,37	101	1,05	0,80 - 1,37	73	1,27	0,92 - 1,77	47	1,14	0,77 - 1,69	54	0,98	0,69 - 1,41
<i>P</i> de tendance linéaire				0,22		0,25			0,65			0,15			0,49			0,99
Silhouette à Q1 (pré- /post-ménopause)																		
≤2/≤3	466109	235	1,00	référence	1,00	référence	147	1,00	référence	79	1,00	référence	72	1,00	référence	75	1,00	référence
3/4	506626	247	1,17	0,98 - 1,40	1,17	0,98 - 1,40	151	1,16	0,93 - 1,46	85	1,15	0,84 - 1,56	61	1,00	0,71 - 1,41	90	1,31	0,97 - 1,79
≥4/≥5	390864	192	1,22	1,00 - 1,48	1,22	1,00 - 1,48	115	1,19	0,93 - 1,52	71	1,28	0,92 - 1,77	51	1,16	0,81 - 1,67	64	1,22	0,87 - 1,71
<i>P</i> de tendance linéaire				0,04		0,04			0,16			0,14			0,47			0,22

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM.

*P* homogénéité côlon vs. rectum : 0,81 ; 0,83 ; 0,53 ; 0,79 ; 0,63 ; 0,44 ; 0,39 et 0,73 pour la prématurité, le poids de naissance, la taille de naissance, la silhouette à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à Q1 respectivement.

*P* homogénéité côlon droit vs. côlon gauche : 0,09 ; 0,99 ; 0,86 ; 0,80 ; 0,34 ; 0,96 ; 0,61 et 0,78 pour la prématurité, le poids de naissance, la taille de naissance, la silhouette à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à Q1 respectivement.

Valeurs manquantes (n) : poids de naissance : 0 ; taille de naissance : 0 ; silhouette à 8 ans : 5593 ; silhouette la puberté : 4189 ; silhouette à 20-25 ans : 3145 ; silhouette à 35-40 ans : 3278 ; silhouette à Q1 : 3738.

**Annexe O : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux composantes de la taille adulte, selon leur localisation (1995-2008, n = 51267).**

	PA	Tous cancers					Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche		
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Taille assise (cm)																		
≤82	155188	94	1,00	référence	1,00	référence	64	1,00	référence	27	1,00	référence	28	1,00	référence	36	1,00	référence
83 - 84	113943	67	1,06	0,78 - 1,45	1,07	0,78 - 1,46	41	0,97	0,65 - 1,43	23	1,25	0,71 - 2,17	19	1,06	0,59 - 1,90	22	0,90	0,53 - 1,53
85 - 87	191133	126	1,31	1,00 - 1,72	1,32	1,01 - 1,73	79	1,24	0,89 - 1,73	43	1,49	0,92 - 2,42	38	1,47	0,90 - 2,41	41	1,07	0,68 - 1,68
≥88	144378	70	1,07	0,78 - 1,47	1,08	0,79 - 1,48	42	0,98	0,66 - 1,46	25	1,24	0,71 - 2,15	17	1,03	0,56 - 1,91	25	0,94	0,56 - 1,58
<i>P</i> de tendance linéaire				0,28		0,26			0,62			0,29			0,46			0,99
Longueur des jambes (cm)																		
≤73.5	144553	209	1,00	référence	1,00	référence	61	1,00	référence	24	1,00	référence	25	1,00	référence	36	1,00	référence
74 - 76.5	149268	222	0,98	0,73 - 1,31	0,98	0,73 - 1,31	53	0,84	0,58 - 1,22	32	1,31	0,77 - 2,23	24	0,93	0,54 - 1,64	29	0,78	0,48 - 1,27
77 - 79.5	142340	192	1,07	0,79 - 1,43	1,06	0,79 - 1,43	55	0,92	0,64 - 1,33	32	1,39	0,82 - 2,36	27	1,12	0,65 - 1,92	28	0,79	0,48 - 1,29
≥80	168501	248	0,86	0,64 - 1,15	0,85	0,64 - 1,15	57	0,77	0,54 - 1,11	30	1,07	0,62 - 1,83	26	0,86	0,50 - 1,49	31	0,71	0,44 - 1,15
<i>P</i> de tendance linéaire				0,42		0,39			0,23			0,84			0,73			0,19
Ratio taille assise / taille																		
0.400 - 0.512	151214	86	1,00	référence	1,00	référence	59	1,00	référence	25	1,00	référence	26	1,00	référence	33	1,00	référence
0.513 - 0.525	155411	88	1,16	0,86 - 1,56	1,17	0,87 - 1,57	55	1,07	0,74 - 1,54	30	1,34	0,78 - 2,27	24	1,10	0,63 - 1,91	31	1,04	0,64 - 1,71
0.526 - 0.537	146207	99	1,30	0,97 - 1,73	1,31	0,98 - 1,75	59	1,16	0,80 - 1,66	37	1,61	0,97 - 2,68	32	1,50	0,89 - 2,53	27	0,90	0,54 - 1,50
0.538 - 0.600	151809	84	1,16	0,86 - 1,57	1,17	0,87 - 1,59	53	1,11	0,76 - 1,61	26	1,17	0,68 - 2,04	20	1,01	0,56 - 1,82	33	1,17	0,72 - 1,90
<i>P</i> de tendance linéaire				0,23		0,21			0,51			0,42			0,60			0,69

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM.

*P*<sub>homogénéité</sub> côlon vs. rectum : 0,57 ; 0,39 et 0,78 pour la taille assise, la longueur des jambes et le ratio taille assise / taille respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> côlon droit vs. côlon gauche : 0,58 ; 0,54 et 0,91 pour la taille assise, la longueur des jambes et le ratio taille assise / taille respectivement.

Valeurs manquantes (n) : taille assise : 0 ; longueur des jambes : 0 ; ratio taille assise / taille : 0.

**Annexe P : Risques relatifs de cancer colorectal associés à l'utilisation des THM, en fonction du stade au diagnostic (1992-2008, n = 77375).**

		Tous cancers				Cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2			Cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4		
		PA	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%
<b>Utilisation de THM</b>											
	Non	243321	173	1,00	référence	85	1,00	référence	82	1,00	référence
	Oui	547289	309	0,86	0,71-1,04	142	0,82	0,63-1,09	152	0,86	0,66-1,14
<b>Récence d'utilisation</b>											
	Jamais	243321	173	1,00	référence	85	1,00	référence	82	1,00	référence
	Utilisation passée	183218	128	0,89	0,71-1,12	53	0,75	0,53-1,06	67	0,97	0,70-1,35
	Utilisation en cours	359093	181	0,85	0,68-1,05	89	0,89	0,65-1,21	85	0,80	0,58-1,09
<b>Type de THM (toute utilisation)</b>											
	Jamais	243321	173	1,00	référence	85	1,00	référence	57	1,00	référence
	Estrogènes seuls	131194	66	0,72	0,56-0,94	28	0,64	0,43-0,95	22	0,79	0,55-1,14
	Estrogènes combinés à des progestatifs	465944	264	1,00	0,83-1,21	123	1,03	0,78-1,36	95	0,91	0,70-1,20
	Estrogènes à faible potentiel	56667	38	0,82	0,58-1,14	20	0,90	0,56-1,43	13	0,71	0,43-1,19
	Autres THM	72319	50	0,99	0,74-1,33	23	0,96	0,62-1,49	17	1,10	0,72-1,66

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, le statut ménopausique, et l'utilisation de THM.

*P*<sub>homogénéité</sub> stade 1 ou 2 vs. stade 3 ou 4 : 0,81 ; 0,28 ; 0,61 ; 0,44 ; 0,54 et 0,51 pour toute utilisation, l'utilisation passée, l'utilisation en cours, les estrogènes seuls, les estrogènes associés à des progestatifs et les estrogènes à faible potentiel.

Valeurs manquantes : n = 6983 et 37 pour toute utilisation et la récence respectivement.

**Annexe Q : Risques relatifs de cancers colorectaux associés aux antécédents personnels de coloscopie déclarés au moins un an avant la fin de suivi, selon leur localisation et le stade au diagnostic (1990-2008, n = 92078).**

		Tous cancers				Cancers du côlon			Cancers du rectum			Cancers du côlon droit			Cancers du côlon gauche			
		Cas (N)	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%	Cas (N)	RR <sup>b</sup>	IC 95%
Antécédent personnel de coloscopie																		
	Non	514	1,00	référence	1,00	référence	319	1,00	référence	178	1,00	référence	129	1,00	référence	190	1,00	référence
	Oui	152	0,55	0,46-0,66	0,53	0,44-0,63	94	0,51	0,40-0,64	48	0,52	0,37-0,72	59	0,79	0,57-1,08	35	0,31	0,22-0,45
	Non	514	1,00	référence	1,00	référence	319	1,00	référence	178	1,00	référence	129	1,00	référence	190	1,00	référence
	1 déclaration	89	0,65	0,52-0,81	0,64	0,59-0,90	48	0,55	0,41-0,74	35	0,74	0,52-1,06	32	0,88	0,59-1,29	16	0,33	0,20-0,53
	> 1 déclaration	63	0,47	0,36-0,61	0,45	0,34-0,58	46	0,49	0,36-0,67	13	0,32	0,19-0,55	27	0,69	0,45-1,06	19	0,35	0,22-0,57
	<i>P</i> tendance		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01		0,09		<0,01		<0,01	
<b>Cancers diagnostiqués au stade 1 ou 2</b>																		
Antécédent personnel de coloscopie																		
	Non	242	1,00	référence	1,00	référence	148	1,00	référence	92	1,00	référence	60	1,00	référence	88	1,00	référence
	Oui	73	0,55	0,42-0,72	0,52	0,40-0,68	49	0,55	0,40-0,77	24	0,47	0,30-0,74	30	0,83	0,53-1,30	19	0,36	0,22-0,60
<b>Cancers diagnostiqués au stade 3 ou 4</b>																		
Antécédent personnel de coloscopie																		
	Non	251	1,00	référence	1,00	référence	170	1,00	référence	81	1,00	référence	69	1,00	référence	101	1,00	référence
	Oui	64	0,48	0,36-0,63	0,47	0,35-0,62	42	0,43	0,31-0,61	22	0,55	0,34-0,89	26	0,67	0,42-1,06	16	0,28	0,16-0,47

IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge.

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge, l'activité physique totale, le statut tabagique, les antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré, le niveau d'éducation, et l'IMC.

*P*<sub>homogénéité</sub> cancers du côlon vs du rectum : 0,93 ; 0,41 ; 0,57 et 0,45 pour au moins un antécédent personnel de coloscopie, le nombre d'antécédents personnels de coloscopie, les antécédents de coloscopie sur les cancers diagnostiqués à un stade 1 ou 2, et les antécédents sur les cancers diagnostiqués à un stade 3 ou 4 respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> cancers du côlon droit vs du côlon gauche : <0,01 ; <0,01 ; 0,01 et 0,01 pour au moins un antécédent personnel de coloscopie, le nombre d'antécédents personnels de coloscopie, les antécédents de coloscopie sur les cancers diagnostiqués à un stade 1 ou 2, et les antécédents sur les cancers diagnostiqués à un stade 3 ou 4 respectivement.

*P*<sub>homogénéité</sub> stade 1 ou 2 vs stade 3 ou 4 : 0,62 ; 0,32 ; 0,66 ; 0,51 et 0,47 pour tous cancers, les cancers du côlon, du rectum, du côlon droit et du côlon gauche respectivement.

**Annexe R : Risques relatifs de cancers et adénomes colorectaux associés principaux facteurs décrits dans la littérature (1993-2002, n=17391 pour les adénomes ; 1993-2008, n = 67730 pour les cancers).**

Exposition	Adénomes				Cancers				
	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	IC 95%	
Energie hors alcool									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	0,98	0,85-1,13	0,98	0,84-1,15	0,95	0,74-1,22	1,02	0,78-1,34
	Q3	1,00	0,87-1,16	1,01	0,84-1,21	1,16	0,91-1,48	1,31	0,96-1,79
	Q4	1,01	0,87-1,17	1,02	0,82-1,28	0,94	0,72-1,23	1,12	0,76-1,66
	tendance		0,81		0,79		0,89		0,31
Alcool									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	1,09	0,94-1,28	1,08	0,92-1,26	0,82	0,63-1,06	0,80	0,62-1,05
	Q3	1,14	0,98-1,33	1,12	0,96-1,30	0,84	0,64-1,08	0,81	0,62-1,06
	Q4	1,34	1,16-1,55	1,30	1,12-1,52	1,23	0,97-1,55	1,17	0,91-1,50
	tendance		<0,01		<0,01		0,08		0,20
Activité physique									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	0,97	0,84-1,12	0,96	0,83-1,12	0,9	0,68-1,19	0,90	0,68-1,19
	Q3	0,86	0,77-1,04	0,88	0,75-1,02	0,89	0,68-1,16	0,89	0,68-1,16
	Q4	0,97	0,84-1,12	0,95	0,82-1,11	0,96	0,75-1,25	0,96	0,75-1,25
	tendance		0,45		0,33		0,89		0,87
Fibres									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	1,06	0,92-1,24	1,10	0,94-1,29	1,06	0,83-1,35	1,02	0,79-1,33
	Q3	1,06	0,91-1,23	1,13	0,94-1,36	0,85	0,66-1,11	0,79	0,57-1,08
	Q4	1,06	0,91-1,23	1,19	0,96-1,48	0,95	0,74-1,22	0,84	0,58-1,22
	tendance		0,49		0,13		0,36		0,20
Folates									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	1,12	0,96-1,29	1,10	0,94-1,29	0,85	0,66-1,10	0,89	0,68-1,17
	Q3	1,00	0,86-1,16	0,99	0,82-1,18	1,10	0,86-1,40	1,19	0,88-1,61
	Q4	1,02	0,88-1,19	1,01	0,82-1,26	0,92	0,71-1,19	1,04	0,71-1,51
	tendance		0,83		0,81		0,97		0,47
Viande de boucherie									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	0,97	0,83-1,13	0,96	0,82-1,12	0,92	0,72-1,18	0,94	0,73-1,20
	Q3	1,21	1,05-1,40	1,19	1,03-1,38	1,04	0,82-1,32	1,04	0,82-1,32
	Q4	1,03	0,88-1,19	0,99	0,85-1,16	0,78	0,60-1,02	0,76	0,59-1,00
	tendance		0,20		0,44		0,17		0,12
Charcuterie									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	1,00	0,86-1,16	0,98	0,84-1,14	1,06	0,83-1,36	1,04	0,81-1,34
	Q3	1,20	1,04-1,39	1,16	1,00-1,35	1,01	0,78-1,30	0,97	0,74-1,26
	Q4	1,14	0,99-1,33	1,11	0,94-1,30	1,05	0,81-1,36	0,98	0,74-1,29
	tendance		0,01		0,07		0,83		0,74
Calcium									
	Q1	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence
	Q2	1,01	0,88-1,17	0,99	0,85-1,13	1,02	0,80-1,31	1,02	0,79-1,32
	Q3	0,92	0,80-1,07	0,87	0,74-1,02	0,99	0,77-1,27	0,98	0,74-1,28
	Q4	0,79	0,68-0,92	0,73	0,61-0,87	0,96	0,74-1,24	0,92	0,68-1,25
	tendance		<0,01		<0,01		0,69		0,55

Exposition	Adénomes				Cancers				
	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>	RR <sup>a</sup>	IC 95%	RR <sup>b</sup>
Tabagisme									
non fumeuse	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	référence
ex fumeuse	1,03	0,93-1,17	1,03	0,92-1,16	1,13	0,93-1,38	1,11	0,91-1,35	
fumeuse actuelle	1,17	0,99-1,37	1,13	0,96-1,33	1,26	0,96-1,65	1,19	0,90-1,57	
Niveau d'études									
< Bac	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	1,00	référence	
Bac - Bac+2	0,84	0,72-0,98	0,82	0,70-0,96	0,95	0,72-1,25	0,94	0,72-1,25	
> Bac+2	0,8	0,68-0,95	0,76	0,64-0,91	1,01	0,75-1,35	0,98	0,72-1,32	
Antécédent de KCR au premier degré	1,37	1,21-1,56	1,37	1,21-1,55	1,15	0,88-1,50	1,15	0,88-1,50	

IC : intervalle de confiance ; Q1 à Q4 : quartile 1 à quartile 4 ; RR : risque relatif.

<sup>a</sup> ajusté sur l'âge

<sup>b</sup> ajusté sur l'âge et les autres variables présentes dans le table

**Annexe S : Article publié : Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC prospective cohort. Am J Epidemiol 2010 Nov 15;172(10):1166-80**



American Journal of Epidemiology  
 © The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Vol. 172, No. 10  
 DOI: 10.1093/aje/kwq258  
 Advance Access publication:  
 September 21, 2010

**Original Contribution**

**Anthropometric Factors in Adulthood and Risk of Colorectal Adenomas  
 The French E3N-EPIC Prospective Cohort**

**Sophie Morois, Sylvie Mesrine, Marine Josset, Françoise Clavel-Chapelon, and Marie-Christine Boutron-Ruault\***

\* Correspondence to: Dr. Marie-Christine Boutron-Ruault, INSERM, UMRS 1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Team 9, Paris South University, Institut Gustave Roussy, Espace Maurice Tubiana, 114 rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif Cedex, France (e-mail: boutron@igr.fr).

*Initially submitted March 10, 2010; accepted for publication July 8, 2010.*

Anthropometric factors have been associated with colorectal cancer and adenomas but with conflicting results in women or regarding adenoma characteristics. The authors aimed to explore associations between anthropometric factors (height, weight, body mass index, waist and hip circumferences, and weight changes) and adenoma risk. They analyzed the 17,391 women of the French Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N)-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort who underwent a colonoscopy during follow-up (1993–2002), including 1,408 who developed a first colorectal adenoma. In Cox multivariate proportional hazard regression models, obesity was associated with an increased colorectal adenoma risk (hazard ratio = 1.53, 95% confidence interval: 1.21, 1.94). This association was restricted to left colon adenomas ( $P_{\text{homogeneity}} = 0.05$  and 0.01 for colon vs. rectum and right vs. left colon, respectively), with a dose-effect relation observed from 22 kg/m<sup>2</sup>. A high waist circumference was also associated with left colon adenoma risk (hazard ratio = 1.81, 95% confidence interval: 1.36, 2.41). Mean weight gain over 0.5 kg/year was associated with a 23% increased colorectal adenoma risk. Associations did not differ between advanced and nonadvanced adenomas. In conclusion, study findings suggest that obesity and weight gain are associated with early colorectal carcinogenesis in women, and specifically regarding the distal colon.

adenoma; body mass index; body weight changes; cohort studies; colon, descending; colorectal neoplasms; obesity; waist circumference

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in Western countries and the second cause of cancer-related mortality in women in France (1). A large proportion of colorectal cancers arises from adenomas, through the adenoma-carcinoma sequence (2). Although mass screening for colorectal tumors has proven efficient for the prevention of colorectal cancer (3), the acceptance rate is often low, and it is costly and not devoid of side effects. Thus, prevention of adenoma formation and growth remains an important option for preventing colorectal cancer. Migrant studies, or studies in countries with major dietary changes such as Japan,

demonstrate that risk of colorectal cancer rapidly varies with changes in dietary habits (4, 5), and there is strong evidence of the role of dietary factors in colorectal carcinogenesis (1). However, few intervention studies demonstrated some efficacy on prevention of adenoma recurrence (6–9). A better understanding of the factors associated with adenoma risk is thus still requested.

Body fatness is a convincing and modifiable risk factor for colorectal cancer (1). It has also been positively associated with incidence or recurrence of colorectal adenomas (10–17), with exceptions (18–20).

Sex and gender specificities have been described regarding colorectal tumors. The sex ratio for colorectal cancer displays strong variations along the large bowel (21), there is some evidence for a role of female hormones in colorectal carcinogenesis (22), and there are some gender differences regarding dietary factors associated with colorectal cancer (1). Anthropometry is influenced by sex hormones, as demonstrated by a shift from gynecoid to android fatness after menopause (23); in previous studies, body mass index (BMI) has been more markedly associated with risk of colorectal cancer (24) or adenomas (10, 14, 25) in men than in women, although results for adenomas are conflicting (15, 26). Thus, additional information regarding anthropometry in relation to adenomas in women is needed.

Studies that considered adenoma characteristics, such as tumor site or histologic characteristics, in relation to anthropometry (10, 14–16, 18, 25–32) produced conflicting results. Moreover, most of them had a case-control design, included a limited number of cases, and/or concerned American or Asian populations, whose anthropometric characteristics differ from those of a European population.

We examined the relation between anthropometry in adulthood and risk of colorectal adenomas in a prospective study in French women, focusing on adenoma characteristics and site.

## MATERIALS AND METHODS

### The E3N-EPIC cohort study

The Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N)-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort involves the 74,531 women from the E3N prospective cohort (33) who filled in a comprehensive dietary questionnaire sent in 1993. All women signed an informed consent, in compliance with the rules of the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés) from which approval was obtained.

Self-administered questionnaires were completed approximately every 24 months and provided data on lifestyle factors, family, and personal history of disease, and age at menopause, as well as occurrence of medical events, especially colonoscopy and colorectal polyp, since the last follow-up questionnaire. Dietary data were collected between June 1993 and July 1995, by using a validated diet history questionnaire (33).

### Anthropometric data

Self-reported weight was obtained from each of the 7 consecutive questionnaires considered for this study; self-reported height was obtained from the 1990 (first), 1995 (fourth), and 2000 (sixth) questionnaires; and self-reported waist and hip circumferences were obtained from the 1995 questionnaire. Waist circumference was defined as the smallest circumference between the base of the ribs and the high point of the iliac crest, and hip circumference was defined as the largest circumference below the umbilicus (34).

If  $Q_x$  is the considered questionnaire,  $Q_{x-1}$  the preceding questionnaire, and  $Q_1$  the baseline questionnaire, we defined the mean annual weight gain as  $[\sum (\text{weight } Q_x - \text{weight } Q_{x-1})]/(\text{year } Q_x - \text{year } Q_1)$  and the mean annual weight fluctuation as  $[\sum \text{absolute} (\text{weight } Q_x - \text{weight } Q_{x-1})]/(\text{year } Q_x - \text{year } Q_1)$ .

BMI was considered by use of World Health Organization cutoff points (1), further dividing normal BMI into over or below 22 kg/m<sup>2</sup> (close to our median BMI value). Height, weight, waist circumference, hip circumference, and the waist/hip ratio were categorized according to quartiles at baseline.

### Cases and noncases

Repeated mailings were sent to the women who reported intestinal polyps in the questionnaires and to their physicians, requesting pathologic and colonoscopy reports. We then coded the histologic features, size, number, and precise location of the tumors. Adenomas over 1 cm in diameter, with high-grade dysplasia (severe or in situ adenocarcinoma), or with a villous component were classified as advanced lesions. Women simultaneously diagnosed with advanced and nonadvanced adenomas were classified in the "advanced adenoma" category. Right colon included the cecum, ascending colon, hepatic flexure, and transverse colon; left colon included the splenic flexure, descending colon, and sigmoid colon; rectum included the rectosigmoid junction and rectum.

Because colonoscopy is required to diagnose adenomas, we restricted our population to women who underwent at least 1 colonoscopy during follow-up and considered women with adenoma-free colonoscopies (excluding those with hyperplastic polyps) as noncases.

### Study period

Baseline was defined as the date the dietary questionnaire was returned for height, weight, BMI, and weight change variables and as the date the fourth questionnaire was returned for waist and hip circumferences. Subjects contributed person-years of follow-up until the date of adenoma diagnosis, the date of the last questionnaire with normal colonoscopy, the date of the questionnaire with normal colonoscopy prior to cancer diagnosis (24 colorectal and 886 other cancers), or July 2002 (the date of the seventh questionnaire mailing), whichever occurred first.

From the initial 74,531 E3N-EPIC women, we excluded 4,654 with prevalent cancer, 810 lost to follow-up after the baseline questionnaire, and 1,364 with extreme values of energy intake (33). In the remaining cohort, 20,852 underwent a colonoscopy during follow-up; we further excluded 193 women with inflammatory bowel disease, 9 with colectomy, 1 with familial adenomatous polyposis, 1,929 with a colorectal adenoma or unspecified polyp diagnosed before baseline, 783 with a hyperplastic polyp as the first diagnosed polyp, 115 whose removed polyp was not analyzed, and 421 with no available histologic report despite repeated mailings to women and/or their physicians. Finally, because menopause was a potential effect modifier, we excluded 6 women

Table 1. Baseline Characteristics of Participants, E3N-EPIC Cohort (n = 17,391), France, 1993–2002

	Noncases		All Adenoma Cases		Only Colon Cases		Only Right Colon Cases		Only Left Colon Cases		Only Rectal Cases		
	No.	%	No.	%	Mean (SD)	No.	%	Mean (SD)	No.	%	Mean (SD)	No.	%
No.	15,983		1,408		1,035	344		642	257				
Age at baseline, years		53.1 (6.5)		54.3 (6.6)		54.2 (6.6)		54.9 (6.8)		53.9 (6.4)		54.2 (6.7)	
Age at diagnosis, years		59.6 (9.1)		58.7 (6.9)		58.7 (6.9)		59.3 (7.2)		58.3 (6.8)		58.7 (6.8)	
Advanced adenomas		599 42.5		422 40.8		103 29.9		291 45.3		131 51.0		131 51.0	
At least villous component		482 80.5		331 78.4		85 82.5		223 76.6		112 85.5		112 85.5	
At least size over 1 cm		341 56.9		239 56.6		46 44.7		173 59.5		75 57.3		75 57.3	
At least severe dysplasia		148 24.7		100 23.7		17 16.5		74 25.4		33 25.2		33 25.2	
Anthropometric factors at baseline													
Height, cm		161.7 (5.7)		161.8 (5.7)		161.8 (5.8)		162.1 (5.9)		161.6 (5.7)		162.1 (5.5)	
Weight, kg <sup>a</sup>		59.6 (9.1)		60.4 (9.4)		60.6 (9.5)		60.1 (9.1)		60.9 (9.6)		59.7 (8.7)	
Body mass index, kg/m <sup>2a</sup>		22.8 (3.2)		23.1 (3.3)		23.2 (3.4)		22.8 (3.2)		23.3 (3.4)		22.7 (3.0)	
Waist circumference, cm <sup>a</sup>		75.8 (8.8)		77.0 (9.2)		77.2 (9.4)		76.2 (9.2)		77.7 (9.4)		75.8 (8.1)	
Hip circumference, cm <sup>a</sup>		96.6 (8.3)		97.5 (8.5)		97.7 (8.7)		97.3 (8.5)		98.0 (8.7)		96.4 (7.4)	
Waist/hip ratio <sup>a</sup>		0.78 (0.06)		0.79 (0.06)		0.79 (0.06)		0.78 (0.05)		0.79 (0.06)		0.79 (0.05)	
Adjustment variables at baseline													
Total alcohol-free energy intake, kcal/day		2,101.3 (560.8)		2,090.6 (550.9)		2,085.0 (552.2)		2,066.9 (557.6)		2,093.5 (535.1)		2,121.1 (551.2)	
Physical activity, MET's/week		54.4 (30.1)		55.2 (30.8)		55.3 (30.4)		53.8 (28.9)		55.4 (30.4)		55.4 (32.6)	
Alcohol intake, g/day		10.8 (13.7)		12.6 (15.6)		12.6 (15.3)		11.7 (12.9)		13.3 (16.7)		12.3 (15.3)	
Smoking status <sup>a</sup>													
Never	9,053	56.6	794	56.4	568	54.9	187	54.4	356	55.5	153	59.5	
Past	4,947	31.0	426	30.3	325	31.4	111	32.3	199	31.0	76	29.6	
Current smoker	1,982	12.4	188	13.4	142	13.7	46	13.4	87	13.5	28	10.9	
No. of years of schooling													
<12	1,768	11.1	201	14.3	144	13.9	43	12.5	91	14.2	38	14.8	
12–14	8,567	53.6	757	53.8	564	54.5	181	52.6	353	55.0	130	50.6	
>14	5,648	35.3	450	32.0	327	31.6	120	34.9	198	30.8	89	34.6	
Family history of colorectal cancer	2,244	14.0	274	19.5	220	21.3	73	21.2	138	21.5	37	14.4	

Age at menopause, years <sup>a</sup>	50.4 (3.8)	50.6 (3.7)	50.6 (3.5)	50.6 (3.4)	50.6 (3.6)	50.6 (4.0)
Ever use of MHT <sup>b</sup>	10,796 67.6	880 62.5	653 63.1	223 64.8	402 62.6	159 61.9

Abbreviations: BMI, body mass index; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; MET, metabolic equivalent; MHT, menopausal hormone therapy; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Missing values: for waist circumference ( $n = 1,993$ ), hip circumference ( $n = 2,006$ ), waist:hip ratio ( $n = 2,047$ ), weight ( $n = 3$ ), BMI ( $n = 3$ ), and smoking status at baseline ( $n = 1$ ), respectively.

<sup>b</sup> A total of 247 women were still premenopausal at the end of follow-up.

<sup>c</sup> At the end of follow-up.

who never had any menstrual period and, thus, with undetermined menopausal age.

Thus, height, weight, and BMI were studied in 1,408 adenoma cases and 15,983 noncases; when studying waist circumference and hip circumference, we further excluded 2,834 women who did not provide information on these variables, leading to 1,025 cases and 13,532 noncases.

### Statistical analyses

Cox proportional hazard models with age as timescale were used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals of colorectal adenoma risk. Weight, BMI, and annual weight variations were analyzed as time-dependent variables. When weight (and thus BMI) was missing at 1 questionnaire, the preceding value was considered until the next known value. Models were adjusted for alcohol-free energy intake, alcohol intake, total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first degree relatives (time dependent), educational level, menopausal status (time dependent), and use of menopausal hormone therapy (time dependent). Data were missing for less than 5% of adjustment variables; we thus replaced missing values by the modal value. To test for linear trends across categories, we assigned ordinal values to each category of the variable. Hazard ratios according to adenoma site or risk category (advanced or nonadvanced) were estimated by using a competing risk method where adenoma cases other than those under study were censored at the date of diagnosis (35). We then tested homogeneity in associations between colon and rectum, right and left colon, and advanced and nonadvanced adenomas. We tested for potential interactions between BMI and family history of colorectal cancer, menopausal status, menopausal hormone therapy use, physical activity, and smoking status. All tests were 2 sided, and statistical significance ( $P$  value) was set at the 0.05 level. All analyses were performed by using SAS, version 9.1, software (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

### RESULTS

During 103,227 person-years of follow-up (mean = 5.9 years, standard deviation = 2.4), 1,408 women were diagnosed with at least 1 incident adenoma; 1,035 had exclusively colon adenomas (344 exclusively on the right colon, 642 exclusively on the left colon, 49 on both the left and right colon), 257 had exclusively rectal adenomas, 64 had both colon and rectal adenomas, and for 52 the site could not be retrieved. There were 599 advanced adenomas (43%). The mean age at diagnosis was 58.7 years (standard deviation = 6.9). Adenomas were diagnosed at first colonoscopy in 78.2% of the cases, while 51.4% of noncases had at least 2 colonoscopies during follow-up. The mean age at first colonoscopy was 55.4 years in noncases and 57.4 years in cases. Family history of colorectal cancer was most common in colon cases and least so in noncases. Alcohol intake was highest in left colon cases and lowest in noncases; never smokers were most common in rectal cases and least so in

colon cases. Advanced adenomas were most frequent in the rectum (Table 1).

Weight and BMI were positively associated with overall, colon, and left colon adenoma risk, while there was no association with rectal or right colon adenomas ( $P_{\text{homogeneity}}$  colon vs. rectum = 0.05 for weight and 0.05 for BMI;  $P_{\text{homogeneity}}$  right vs. left colon = 0.38 for weight and 0.01 for BMI) (Table 2). We observed a dose-effect relation from 22 kg/m<sup>2</sup> for left colon adenomas ( $P_{\text{trend}} < 0.01$ ). Hazard ratios per 1-kg/m<sup>2</sup> increase in BMI were 1.04 (95% confidence interval (CI): 1.02, 1.05) and 1.05 (95% CI: 1.03, 1.08) for the colon and left colon, respectively. Height was associated with only right colon adenoma risk, with a borderline statistically significant positive association ( $P_{\text{trend}} = 0.07$ ). Associations were not modified by family history of colorectal cancer, menopausal status, menopausal hormone therapy use, physical activity, or smoking status ( $P_{\text{interaction}} > 0.10$ ; data not tabulated).

Waist circumference was also positively associated with overall, colon, and left colon adenoma risk and not with rectal or right colon adenomas ( $P_{\text{homogeneity}}$  between colon and rectum and between right and left colon = 0.04 and <0.01, respectively) (Table 3). Waist circumference and BMI were highly correlated ( $r = 0.78$ ), but the association with overall and left colon adenomas was slightly stronger for waist circumference than for BMI: Regarding all sites' adenomas, the hazard ratios associated with the fourth versus the first quartile were 1.27 (95% CI: 1.05, 1.53) and 1.17 (95% CI: 1.01, 1.37) for waist circumference and BMI, respectively; corresponding hazard ratios regarding left colon adenomas were 1.81 (95% CI: 1.36, 2.41) and 1.47 (95% CI: 1.17, 1.86), respectively. Mutual adjustment decreased relative risks associated with waist circumference and BMI, which became only borderline statistically significant (data not shown). Hip circumference was associated with a nonsignificant increased adenoma risk, and the test for heterogeneity between sites did not reach statistical significance. The waist/hip ratio was associated with only a borderline significant increased risk of left colon adenomas.

A mean annual weight gain over 0.5 kg/year was associated with a significant increased risk of 23% for all adenomas, 23% for colon adenomas, and 38% for left colon adenomas, as compared with no weight change (Table 4). In the opposite, mean annual weight fluctuation was not significantly associated with adenoma risk. Associations were not substantially modified by adjustment for BMI (data not shown).

All the above-described associations were similar in advanced and nonadvanced lesions (Appendix Tables 1 and 2). Further adjustments on dietary calcium, vitamin D, folate, and fiber intakes did not modify the associations.

## DISCUSSION

Very few prospective studies have investigated adenoma risk in relation to adult anthropometric features, including height, BMI, weight gain, and type of obesity, while also considering adenoma location and characteristics. In one of the largest studies to date on adenoma incidence, we

observed a positive statistically significant association between colorectal adenoma risk and BMI, waist circumference, and weight gain in French adult women. Associations were restricted to the left colon, and they were similar in advanced and nonadvanced adenomas.

Overweight and obesity have consistently been associated with the risk of colorectal adenomas and cancers, although associations are usually stronger in men (10, 14, 24, 25) than in women (15, 26). Our large-scale prospective study in women is thus of importance to further investigate the impact of anthropometry on female colorectal carcinogenesis. Because our population included a large proportion of lean women, we were able to demonstrate a significant increased risk of colorectal, and especially left colon, adenomas above a BMI of 22 kg/m<sup>2</sup>, with a dose-effect relation. Obese women had a more than doubled risk, but overweight women had already a 34% increased risk. An important finding of our study is the association between BMI and colon but not rectal adenoma risk, consistent with previous studies on cancer (1, 24) or adenomas (10, 18, 28, 29) in women. However, the restriction to left colon adenomas is in conflict with the results of most other studies. Indeed, recent meta-analyses on cancer did not observe a heterogeneity between the right and left colon (24) and, among site-specific analyses on adenomas (10, 16, 18, 25, 27–30), only 2 described a stronger association with distal than with proximal colon adenomas (28, 29).

Menopausal status has sometimes been found to be an effect modifier of BMI-related cancer risk (36). In our study, the small proportion of premenopausal cases (17% of cases) limited the ability to investigate this aspect.

Only a few studies explored associations with anthropometry according to adenoma type. Early studies, mostly of a case-control design, described stronger associations for large than for small adenomas (26–29, 31). More recently, when advanced adenomas (including large adenomas and/or adenomas with a villous part and/or high-grade dysplasia) were compared with nonadvanced adenomas, associations with BMI were similar in women (14, 32), consistent with our findings, or they were observed only for nonadvanced adenomas (10, 15). Thus, findings from the most recent studies suggest that adult anthropometric factors may be associated with early rather than late events of colorectal carcinogenesis.

Waist circumference is considered to be a better marker of visceral adiposity than BMI (37, 38). Our results of a positive association with adenoma risk are in line with some previous studies (11, 31, 39, 40) but not all (12, 14, 15, 18, 20). The high correlation between BMI and waist circumference in our study, stronger than in others of similar design (31), precludes any strong inference about the specific role of visceral obesity, as opposed to overweight/obesity in itself. Like ours, some studies (18–20, 25), but not all (30, 31), failed to observe an association between colorectal adenoma risk and the waist/hip ratio, which may reflect both muscle and fat distribution (37), with the waist/hip ratio having been found to be a poorer predictor of the abdominal visceral fat level than is waist circumference (38).

It has been suggested that, independently of BMI, weight fluctuations or weight gain could represent independent risk

Table 2. Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for Colorectal Adenomas in Relation to Height, Weight, and BMI in the E3N-EPIC Cohort ( $n = 17,391$ ), France, 1993–2002

	All Adenomas			Only Colon Adenomas <sup>a</sup>			Only Rectal Adenomas <sup>a</sup>			Only Right Colon Adenomas <sup>a</sup>			Only Left Colon Adenomas <sup>a</sup>				
	No. of Cases	HR <sup>c</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI		
Height (quantiles), cm <sup>b</sup>																	
<158.0	23,220	1.00	Referent	236	1.00	Referent	50	1.00	Referent	72	1.00	Referent	151	1.00	Referent		
158.0–161.9	27,516	1.08	0.93, 1.25	276	1.01	0.85, 1.20	75	1.30	0.91, 1.86	93	1.13	0.83, 1.54	171	0.97	0.78, 1.21		
162.0–165.4	27,454	1.06	0.92, 1.24	263	1.00	0.84, 1.19	69	1.23	0.85, 1.78	85	1.08	0.79, 1.48	167	0.98	0.78, 1.22		
≥165.5	25,030	1.12	0.96, 1.31	260	1.13	0.95, 1.36	63	1.27	0.87, 1.85	94	1.38	1.01, 1.88	153	1.02	0.81, 1.28		
$P_{\text{linear trend}}$		0.19	0.19		0.21	0.21		0.31	0.31		0.07	0.07		0.86	0.86		
Weight (time-dependent quantiles), kg <sup>b</sup>																	
<54.0	23,604	1.00	Referent	203	1.00	Referent	58	1.00	Referent	74	1.00	Referent	117	1.00	Referent		
54.0–58.0	25,329	0.98	0.83, 1.15	213	0.95	0.79, 1.15	68	1.05	0.74, 1.49	73	0.90	0.65, 1.25	127	0.98	0.76, 1.26		
58.1–64.3	25,529	1.12	0.95, 1.30	277	1.19	0.99, 1.43	50	0.74	0.51, 1.08	80	0.95	0.69, 1.31	187	1.39	1.10, 1.76		
≥64.4	28,753	1.26	1.08, 1.46	341	1.29	1.08, 1.54	81	1.02	0.72, 1.44	117	1.23	0.92, 1.65	210	1.38	1.10, 1.74		
$P_{\text{linear trend}}$		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		0.72	0.72		0.11	0.11		<0.01	<0.01		
BMI (WHO cutoff points), kg/m <sup>2e</sup>																	
<18.5	3,705	0.97	0.72, 1.33	1.02	0.75, 1.39	36	1.22	0.86, 1.72	4	0.41	0.15, 1.12	14	1.24	0.71, 2.16	18	1.07	0.66, 1.74
18.5–21.9	40,350	1.00	Referent	336	1.00	Referent	106	1.00	Referent	123	1.00	Referent	195	1.00	Referent		
22.0–24.9	35,711	1.08	0.95, 1.22	376	1.16	1.00, 1.34	85	0.82	0.62, 1.09	120	1.00	0.78, 1.29	245	1.31	1.08, 1.58		
25.0–29.9	19,350	1.16	1.00, 1.34	223	1.24	1.05, 1.47	53	0.89	0.64, 1.25	75	1.13	0.84, 1.51	137	1.34	1.07, 1.67		
≥30	4,098	1.53	1.21, 1.94	1.56	1.23, 1.97	63	1.75	1.33, 2.29	9	0.71	0.36, 1.41	12	0.90	0.50, 1.64	46	2.25	1.63, 3.12
$P_{\text{linear trend}}$		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		0.65	0.65		0.92	0.92		<0.01	<0.01		
BMI per 1-kg/m <sup>2</sup> increase		1.03	1.01, 1.04	1.03	1.01, 1.04	1.04	1.02, 1.05	0.98	0.95, 1.02	1.00	0.97, 1.04	1.00	0.97, 1.04	1.05	1.03, 1.08		

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; MHT, menopausal hormone therapy; WHO, World Health Organization.

<sup>a</sup>  $P_{\text{homogeneity}}$  colon vs. rectum = 0.72, 0.05, 0.05, and 0.02 for height, weight, BMI with WHO cutoff points, and 1-kg/m<sup>2</sup> BMI increment, respectively.

<sup>b</sup>  $P_{\text{homogeneity}}$  right colon vs. left colon = 0.17, 0.38, 0.01, and 0.01 for height, weight, BMI with WHO cutoff points, and 1-kg/m<sup>2</sup> BMI increment, respectively.

<sup>c</sup> Age adjusted.

<sup>d</sup> Adjusted on alcohol-free energy intake (baseline), alcohol intake (baseline), total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first degree relatives (time dependent), educational level (baseline), menopausal status (time dependent), and MHT use (time dependent).

<sup>e</sup> Missing values: for height ( $n = 0$ ), weight ( $n = 1$ ), and BMI ( $n = 1$ ), respectively.

**Table 3.** Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for Colorectal Adenomas in Relation to Waist and Hip Circumferences and Waist/Hip Ratio in the E3N-EPIC Cohort ( $n = 14,557$ ), France, 1995–2002

Person-Years	All Adenomas					Only Colon Adenomas <sup>a</sup>			Only Rectal Adenomas <sup>a</sup>			Only Right Colon Adenomas <sup>b</sup>			Only Left Colon Adenomas <sup>b</sup>			
	No. of Cases	HR <sup>c</sup>	95% CI	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	
<b>Waist circumference (quartiles), cm</b>																		
<70.0	189	1.00	Referent	1.00	Referent	134	1.00	Referent	39	1.00	Referent	55	1.00	Referent	73	1.00	Referent	
70.0–74.9	18,927	1.11	0.92, 1.34	1.09	0.90, 1.31	186	1.07	0.86, 1.34	57	1.13	0.75, 1.70	58	0.82	0.57, 1.19	114	1.20	0.90, 1.62	
75.0–80.9	17,726	1.16	0.97, 1.40	1.13	0.93, 1.36	215	1.24	1.00, 1.54	40	0.80	0.51, 1.25	77	1.08	0.76, 1.53	131	1.40	1.05, 1.86	
≥81.0	16,105	1.31	1.09, 1.57	1.27	1.05, 1.53	226	1.38	1.11, 1.72	48	0.97	0.62, 1.50	59	0.84	0.58, 1.23	157	1.81	1.36, 2.41	
			<0.01		0.01			<0.01			0.49			0.75			<0.01	
<b>Hip circumference (quartiles), cm</b>																		
<92.0	238	1.00	Referent	1.00	Referent	173	1.00	Referent	46	1.00	Referent	63	1.00	Referent	99	1.00	Referent	
92.0–95.9	15,685	0.98	0.81, 1.18	0.96	0.80, 1.16	148	0.92	0.74, 1.15	49	1.16	0.78, 1.74	52	0.90	0.62, 1.30	88	0.95	0.72, 1.27	
96.0–100.9	16,964	1.13	0.95, 1.34	1.10	0.92, 1.31	213	1.17	0.96, 1.43	40	0.83	0.54, 1.28	54	0.82	0.57, 1.18	149	1.43	1.11, 1.85	
≥101.0	17,539	1.14	0.96, 1.36	1.12	0.94, 1.33	227	1.17	0.96, 1.43	49	0.92	0.61, 1.39	80	1.12	0.80, 1.58	139	1.27	0.98, 1.66	
			0.05		0.10			0.03			0.40			0.56			0.01	
<b>Waist/hip ratio (quartiles)</b>																		
<0.74	16,648	221	1.00	Referent	1.00	Referent	160	1.00	Referent	47	1.00	Referent	58	1.00	Referent	94	1.00	Referent
0.74–0.78	19,292	281	1.06	0.89, 1.26	1.04	0.87, 1.24	215	1.09	0.89, 1.34	43	0.76	0.50, 1.15	78	1.10	0.78, 1.54	127	1.10	0.84, 1.43
0.79–0.81	13,605	219	1.15	0.96, 1.39	1.13	0.93, 1.36	162	1.14	0.92, 1.42	39	0.95	0.62, 1.46	50	0.97	0.66, 1.42	103	1.24	0.94, 1.65
≥0.82	18,784	304	1.13	0.95, 1.34	1.09	0.91, 1.30	224	1.11	0.90, 1.36	55	0.93	0.63, 1.38	63	0.85	0.59, 1.22	151	1.29	0.99, 1.67
			0.13		0.26			0.34			0.96			0.25			0.04	

Abbreviations: CI, confidence interval; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; MHT, menopausal hormone therapy.

<sup>a</sup>  $P_{\text{homogeneity}}$  colon vs. rectum = 0.04, 0.09, and 0.70 for waist circumference, hip circumference, and waist/hip ratio, respectively.

<sup>b</sup>  $P_{\text{homogeneity}}$  right colon vs. left colon = <0.01, 0.29, and 0.03 for waist circumference, hip circumference, and waist/hip ratio, respectively.

<sup>c</sup> Age adjusted.

<sup>d</sup> Adjusted on alcohol-free energy intake (baseline), alcohol intake (baseline), total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first degree relatives (time dependent), educational level (baseline), menopausal status (time dependent), and MHT use (time dependent).

Table 4. Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for Colorectal Adenoma Risk in Relation to Weight Change in the E3N-EPIC Cohort ( $n = 17,391$ ), France, 1993–2002

	All Adenomas			Only Colon Adenomas <sup>a</sup>			Only Rectal Adenomas <sup>a</sup>			Only Right Colon Adenomas <sup>b</sup>			Only Left Colon Adenomas <sup>b</sup>				
	No. of Cases	HR <sup>c</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>d</sup>	95% CI		
Mean annual weight gain (time-dependent variable), kg/year <sup>e</sup>																	
<0	19,852	1.11	0.92, 1.34	1.12	0.92, 1.35	1.81	1.01	0.81, 1.27	55	1.27	0.82, 1.96	70	1.02	0.71, 1.47	99	0.99	0.73, 1.33
0	15,475	1.00	Referent	1.00	Referent	133	1.00	Referent	33	1.00	Referent	50	1.00	Referent	76	1.00	Referent
0.1–0.49	31,815	1.26	1.06, 1.50	1.25	1.05, 1.49	359	1.25	1.02, 1.52	88	1.28	0.85, 1.90	112	1.03	0.74, 1.43	231	1.41	1.09, 1.83
≥0.5	35,781	1.24	1.04, 1.47	1.23	1.03, 1.46	360	1.23	1.01, 1.50	79	1.07	0.71, 1.61	112	1.03	0.74, 1.45	234	1.38	1.07, 1.79
$P_{\text{linear trend}}$			0.03		0.05			0.01		0.55		0.89		<0.01			
Mean annual weight fluctuation (time-dependent variable), kg/year																	
0–0.49	28,543	1.00	Referent	1.00	Referent	261	1.00	Referent	79	1.00	Referent	91	1.00	Referent	156	1.00	Referent
0.5–1	34,296	1.18	1.03, 1.35	1.17	1.02, 1.34	380	1.22	1.04, 1.43	89	0.94	0.69, 1.27	136	1.26	0.97, 1.65	228	1.22	0.99, 1.50
>1	40,084	1.06	0.93, 1.21	1.06	0.93, 1.21	392	1.11	0.95, 1.30	87	0.79	0.58, 1.08	117	0.97	0.74, 1.28	256	1.21	0.99, 1.50
$P_{\text{linear trend}}$			0.36		0.55			0.26		0.13		0.69		0.08			

Abbreviations: CI, confidence interval; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; MHT, menopausal hormone therapy.

<sup>a</sup> Homogeneity colon vs. rectum = 0.09; 0.06 for mean relative and mean absolute variations, respectively.

<sup>b</sup> Homogeneity: right colon vs. left colon = 0.05; 0.17 for mean relative and mean absolute variations, respectively.

<sup>c</sup> Age adjusted.

<sup>d</sup> Adjusted on alcohol-free energy intake (baseline), alcohol intake (baseline), total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first degree relatives (time dependent), educational level (baseline), menopausal status (time dependent), and MHT use (time dependent).

<sup>e</sup> Missing values: for mean relative and mean weight absolute variation ( $n = 61$ ).

factors for colorectal adenomas (13, 15, 27, 30) or cancer (41). The definitions of weight changes differ considerably among studies in terms of assessment (prospective or retrospective) or period considered. We chose to consider time-dependent cumulative variables, which captured both the 2-year period prior to diagnosis as well as preceding weight changes. Indeed, we could consider only the date of adenoma diagnosis, which could be several years later than adenoma occurrence itself. Our results suggest that only weight gain, and not weight fluctuation, is associated with an increased risk of colon, specifically left colon, adenomas.

Height has been consistently associated with an increased risk of colorectal cancer (1), with the underlying hypothesis that factors promoting child growth rather than tallness itself (1) affect early stages of colorectal carcinogenesis. However, 2 (27, 28) of the 3 (20, 27, 28) studies that explored associations between height and colorectal adenomas failed to observe any association. Our results are in line with these studies, although the small proportion of tall women may have prevented us from finding an association; the borderline statistically significant positive association with right colon adenoma risk warrants further investigation.

Some hypotheses have been proposed to explain the observed associations. Obesity, particularly abdominal obesity, is related to insulin resistance, hyperinsulinemia, and the development of type 2 diabetes (42). Diabetes mellitus has been associated with both advanced and nonadvanced adenomas (43). An increased risk of colon cancer has been observed in women recently diagnosed with diabetes, but the association was weaker 15 years after diagnosis (44); this emphasizes a role for hyperinsulinemia, because high insulin levels predominate in the initial stages of impaired glucose tolerance, whereas hypoinsulinemia occurs in later stages of diabetes (42). Furthermore, high serum levels of C-peptide, a marker of insulin secretion, have been positively associated with colorectal neoplasia (42). The metabolic syndrome has also been associated with an increased risk of colorectal adenomas, especially proximal and advanced adenomas (40). Hyperinsulinemia appears, thus, to be a consistent marker of enhanced colon cancer risk; however, it remains unclear whether this is due to direct mitogenic and antiapoptotic effects of insulin on tumor growth or indirectly through insulin-like growth factor 1 (42, 45) that would inhibit apoptosis and stimulate cell proliferation. Indeed, high insulin-like growth factor 1 levels have been associated with a high risk of colorectal adenomas or cancers (46), although not consistently (47).

Inflammatory mechanisms have also been mentioned, because obesity is thought to induce a chronic low-grade inflammation (1). High C-reactive protein levels have been associated with colorectal neoplasia (48), and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs have been associated with reduced adenoma risk or recurrence (49). Adipocytes and macrophages in fat tissue secrete several proinflammatory molecules (45), such as interleukin 6 and tumor necrosis factor  $\alpha$ , that could induce insulin resistance (42, 45).

There is no clear explanation for the restriction of our findings to the distal colon. Several anatomic, embryologic, and physiologic differences (2), as well as such epidemiologic features as sex ratio, trends in migrant populations,

and time trends (21), indicate that right colon, left colon, and rectal cancers may have partly different etiologic pathways and should probably be considered as 3 separate entities. However, the impact of a given factor along the large bowel may differ according to the prevalence of other environmental factors and, thus, according to sex or country. We suggest that site-specific analyses should systematically be performed in future studies on the relation between anthropometry and colorectal tumors.

Strengths of our study include its prospective design, large population, long follow-up, biennial updating, and adjustment for many potential confounders. We excluded women with prevalent adenomas, previous hyperplastic polyps, or unspecified incident polyps for several reasons, including possible changes in risk behavior since the first adenoma diagnosis, difficulty in ascertaining the quality and homogeneity of pathologic analyses performed decades earlier, and differences in etiology between incident and recurrent adenomas. Bias was limited by histologic confirmation of all cases and inclusion of polyp-free subjects as noncases. Moreover, we requested colonoscopic and histologic details on the characteristics and location of adenomas, making it possible to perform subgroup analyses.

Our study has some limitations. First, similarly to most studies, we assessed adenoma diagnosis rather than occurrence, which may have happened years earlier, leading to errors in estimating the period at risk. However, avoiding this problem would require a baseline polyp-free colonoscopy in a very large cohort, followed up with regular colonoscopies, and, thus, adenoma occurrence has little feasibility. Mass screening for colorectal tumors in France, based on the fecal occult blood test, was set up in 2003. Thus, during the study period, complete colonoscopy was mostly performed for bowel symptoms or for screening first degree relatives of subjects with colorectal cancer. Because of potential bias, we restricted the adenoma study population to women who underwent at least 1 colonoscopy during follow-up. When comparisons were made between women aged 50 or more years during follow-up without colonoscopy and the women included in the present analyses, the main characteristics were similar, except for a smaller proportion with a family history of colorectal cancer. Our 8.8 ratio of cases to noncases is lower than the ratios in other studies (13.5 in Hermann et al. (18) and 22.1 in a study evaluating the French colorectal cancer screening pilot program (50)). This is in agreement with French reports prior to the national screening campaign, which suggested that basing colonoscopies on symptoms had a poor efficiency in terms of tumor detection (51). The high mean educational level of the women in our cohort may explain an easy access to gastroenterologists and the prescription of colonoscopies for minor symptoms; thus, extrapolation to the general population should be cautious. Another potential limitation of our study refers to the reliability of the anthropometric indicators. Participants were not weighed or measured, and we used self-reported weight and height to calculate BMI. However, a validation study proved that these measures were accurate (52). Regarding the estimation of weight gain and fluctuations, we could consider only weight changes from one questionnaire to another and, thus, missed

seasonal changes as well as some short-term variations. Thus, we may have underestimated weight fluctuations and reduced our ability to find a significant association with adenoma risk.

In conclusion, obesity and weight gain were associated with early events of colorectal carcinogenesis in women, and specifically regarding the distal colon. This adds to the list of benefits of weight control in middle and late adulthood, which could reduce the burden of chronic diseases, especially cancer.

#### ACKNOWLEDGMENTS

Author affiliations: INSERM, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, UMRS 1018, Team 9, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (Sophie Morois, Sylvie Mesrine, Marine Josset, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault); and Paris South University, UMRS 1018, Villejuif, France (Sophie Morois, Sylvie Mesrine, Marine Josset, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault).

The E3N-EPIC cohort is being carried out with the financial support of the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), European Community, French League against Cancer (LNCC), Gustave Roussy Institute (IGR), and the French Institute of Health and Medical Research (INSERM). The present work was supported by grant no. 2007/14 from the World Cancer Research Fund. So. M. is supported by a doctoral grant from the French Research Ministry.

The authors are indebted to practitioners for providing pathology reports. They are grateful to all members of the E3N-EPIC study group and to Maryvonne Niravong, Lyan Hoang, Rafika Chait, Gwenaëlle Guillas, and Marie Fangon for technical assistance.

Conflict of interest: none declared.

#### REFERENCES

- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: AICR; 2007.
- Li FY, Lai MD. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(3):219–229.
- Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1179–1187.
- Monroe KR, Hankin JH, Pike MC, et al. Correlation of dietary intake and colorectal cancer incidence among Mexican-American migrants: the Multiethnic Cohort Study. *Nutr Cancer*. 2003;45(2):133–147.
- Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, et al. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka. *Japan. Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(3):189–191.
- Wallace K, Baron JA, Cole BF, et al. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(12):921–925.
- Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, et al. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):281–291.
- Wu K, Platz EA, Willett WC, et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1623–1631.
- Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1149–1155.
- Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(6):657–666.
- Kang HW, Kim D, Kim HJ, et al. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):178–187.
- Lee GE, Park HS, Yun KE, et al. Association between BMI and metabolic syndrome and adenomatous colonic polyps in Korean men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1434–1439.
- Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, et al. The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2061–2067.
- Jacobs ET, Martínez ME, Alberts DS, et al. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):982–990.
- Sedjo RL, Byers T, Levin TR, et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(3):526–531.
- Chung YW, Han DS, Park YK, et al. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea. *Dig Liver Dis*. 2006;38(9):668–672.
- Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, et al. Lifestyle as a predictor for colonic neoplasia in asymptomatic individuals [electronic article]. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:5.
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. Lifestyle factors, obesity and the risk of colorectal adenomas in EPIC-Heidelberg. *Cancer Causes Control*. 2009;20(8):1397–1408.
- Wolf LA, Terry PD, Potter JD, et al. Do factors related to endogenous and exogenous estrogens modify the relationship between obesity and risk of colorectal adenomas in women? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(4):676–683.
- Hauret KG, Bostick RM, Matthews CE, et al. Physical activity and reduced risk of incident sporadic colorectal adenomas: observational support for mechanisms involving energy balance and inflammation modulation. *Am J Epidemiol*. 2004;159(10):983–992.
- Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer*. 2010;126(3):721–732.
- Franceschi S, Gallus S, Talamini R, et al. Menopause and colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2000;82(11):1860–1862.
- Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, et al. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*. 2002;42(4):301–306.
- Harriss DJ, Atkinson G, George K, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis*. 2009;11(6):547–563.
- Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, et al. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(10 pt 1):1012–1018.

26. Neugut AI, Lee WC, Garbowski GC, et al. Obesity and colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83(5):359–361.
27. Bird CL, Frankl HD, Lee ER, et al. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol.* 1998;147(7):670–680.
28. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Méance S, et al. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer.* 2001;39(1):50–57.
29. Honjo S, Kono S, Shinchi K, et al. The relation of smoking, alcohol use and obesity to risk of sigmoid colon and rectal adenomas. *Jpn J Cancer Res.* 1995;86(11):1019–1026.
30. Kono S, Handa K, Hayabuchi H, et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(8):805–811.
31. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control.* 1996;7(2):253–263.
32. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(7):622–629.
33. Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol.* 2006;164(11):1085–1093.
34. Wang J, Thornton JC, Bari S, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(2):379–384.
35. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med.* 2007; 26(11):2389–2430.
36. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut.* 2002;51(2):191–194.
37. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness—a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(8):719–727.
38. Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, et al. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(8):801–809.
39. Kim Y, Kim Y, Lee S. An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study [electronic article]. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:4.
40. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(8):1543–1546.
41. Thygesen LC, Grønbaek M, Johansen C, et al. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int J Cancer.* 2008;123(5):1160–1165.
42. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2208–2225.
43. Elwing JE, Gao F, Davidson NO, et al. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1866–1871.
44. Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):542–547.
45. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem.* 2006;17(3):145–156.
46. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(4):345–349.
47. Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, 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(7):1702–1715.
48. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, et al. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer.* 2008;123(5):1133–1140.
49. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(4):256–266.
50. Goulard H, Boussac-Zarebska M, Ancelle-Park R, et al. French colorectal cancer screening pilot programme: results of the first round. *J Med Screen.* 2008;15(3):143–148.
51. Exbrayat C, Garnier A, Billette De Villemeur A, et al. Yield of colonoscopy by indication and consequences for colorectal polyp and cancer screening: a prospective survey in Isère, France. (In French). *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(3): 225–230.
52. Tehard B, van Liere MJ, Com Nougucé C, et al. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(12):1779–1784.

(Appendix Tables 1 and 2 follow)

## Appendix

**Appendix Table 1.** Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for Colorectal Adenomas and Anthropometric Factors According to Stage in the Adenoma-Carcinoma Sequence, E3N-EPIC Cohort, France, for Height, Weight, BMI, Mean Weight Gain, and Variation ( $n = 17,391$ ) and for Waist Circumference, Hip Circumference, and Waist/Hip Ratio ( $n = 14,557$ ), 1993–2002

	Person-Years	Nonadvanced Adenomas			Advanced Adenomas			$P_{\text{homogeneity}}$
		No. of Cases	HR*	95% CI	No. of Cases	HR*	95% CI	
Height (quartiles), cm								
< 158.0	23,220	174	1.00	Referent	138	1.00	Referent	0.54
158.0–161.9	27,516	217	1.07	0.88, 1.31	169	1.07	0.85, 1.34	
162.0–165.4	27,454	219	1.12	0.92, 1.37	151	0.99	0.79, 1.25	
≥ 165.5	25,030	199	1.15	0.94, 1.41	141	1.08	0.85, 1.37	
$P_{\text{linear trend}}$				0.16			0.70	
Weight (time-dependent quartiles), kg <sup>b</sup>								
< 54.0	23,604	161	1.00	Referent	124	1.00	Referent	0.86
54.0–58.0	25,329	177	1.00	0.81, 1.24	125	0.91	0.71, 1.17	
58.1–64.3	25,529	215	1.18	0.96, 1.44	141	0.98	0.77, 1.25	
≥ 64.4	28,753	255	1.22	1.00, 1.49	209	1.25	1.00, 1.57	
$P_{\text{linear trend}}$				0.02			0.02	
BMI (WHO cutoff points), kg/m <sup>2b</sup>								
< 18.5	3,705	23	0.91	0.60, 1.40	21	1.18	0.75, 1.85	0.88
18.5–21.9	40,350	281	1.00	Referent	200	1.00	Referent	
22.0–24.9	35,711	296	1.11	0.94, 1.30	203	1.02	0.83, 1.24	
25.0–29.9	19,350	159	1.08	0.88, 1.31	141	1.25	1.00, 1.55	
≥ 30	4,098	49	1.61	1.18, 2.18	34	1.49	1.03, 2.16	
$P_{\text{linear trend}}$				0.02			0.03	
BMI per 1-kg/m <sup>2</sup> increase			1.03	1.01, 1.05		1.03	1.01, 1.05	0.86
Mean annual weight gain (time-dependent variable), kg/year <sup>b</sup>								
< 0	19,852	154	1.01	0.79, 1.28	112	1.32	0.97, 1.79	0.60
0	15,475	115	1.00	Referent	63	1.00	Referent	
0.1–0.49	31,815	250	1.02	0.82, 1.27	227	1.67	1.27, 2.21	
≥ 0.5	35,781	289	1.12	0.90, 1.39	194	1.43	1.07, 1.90	
$P_{\text{linear trend}}$				0.26			0.10	
Mean annual weight fluctuation (time-dependent variable), kg/year <sup>b</sup>								
0–0.49	28,543	201	1.00	Referent	165	1.00	Referent	0.64
0.5–1	34,296	304	1.26	1.06, 1.51	208	1.06	0.86, 1.30	
> 1	40,084	303	1.10	0.92, 1.31	223	1.01	0.82, 1.24	
$P_{\text{linear trend}}$				0.45			0.97	
Waist circumference (quartiles), cm								
< 70	15,571	106	1.00	Referent	83	1.00	Referent	0.51
70–74.9	18,927	142	1.05	0.82, 1.36	124	1.14	0.86, 1.50	
75–80.9	17,726	160	1.21	0.94, 1.54	114	1.03	0.78, 1.37	
≥ 81	16,105	162	1.30	1.01, 1.67	134	1.23	0.93, 1.64	
$P_{\text{linear trend}}$				0.02			0.24	

Table continues

Appendix Table 1. Continued

	Person-Years	Nonadvanced Adenomas			Advanced Adenomas			<i>P</i> <sub>homogeneity</sub>
		No. of Cases	HR <sup>a</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>a</sup>	95% CI	
Hip circumference (quartiles), cm								
<92	18,140	129	1.00	Referent	109	1.00	Referent	0.85
92.0–95.9	15,685	123	1.04	0.81, 1.33	89	0.88	0.66, 1.16	
96.0–100.9	16,964	157	1.18	0.93, 1.49	118	1.01	0.78, 1.31	
≥101.0	17,539	161	1.14	0.90, 1.45	139	1.09	0.84, 1.41	
<i>P</i> <sub>linear trend</sub>				0.18			0.34	
Waist/hip ratio (quartiles)								
<0.74	16,648	128	1.00	Referent	93	1.00	Referent	0.62
0.74–0.78	19,292	149	0.96	0.76, 1.21	132	1.15	0.88, 1.50	
0.79–0.81	13,605	119	1.08	0.84, 1.38	100	1.19	0.90, 1.58	
≥0.82	18,784	174	1.11	0.88, 1.40	130	1.07	0.82, 1.40	
<i>P</i> <sub>linear trend</sub>				0.24			0.70	

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; MHT, menopausal hormone therapy; WHO, World Health Organization.

<sup>a</sup> Adjusted on alcohol-free energy intake (baseline), alcohol intake (baseline), total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first degree relatives (time dependent), educational level (baseline), menopausal status (time dependent), and MHT use (time dependent).

<sup>b</sup> Missing values: for weight ( $n = 1$ ), BMI ( $n = 1$ ), mean annual weight gain ( $n = 61$ ), and mean annual weight fluctuation ( $n = 61$ ), respectively.

**Appendix Table 2.** Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for Left Colon Adenomas and Anthropometric Factors According to Stage in the Adenoma-Carcinoma Sequence, E3N-EPIC Cohort, France, for Height, Weight, BMI, Mean Annual Weight Gain, and Fluctuation ( $n = 17,391$ ) and for Waist Circumference, Hip Circumference, and the Waist:Hip Ratio ( $n = 14,557$ ), 1993–2002

	Person-Years	Nonadvanced Adenomas			Advanced Adenomas			$P_{\text{homogeneity}}$
		No. of Cases	HR*	95% CI	No. of Cases	HR*	95% CI	
<b>Height (quartiles), cm</b>								
< 158.0	23,220	85	1.00	Referent	66	1.00	Referent	0.66
158.0–161.9	27,516	90	0.89	0.66, 1.20	81	1.07	0.77, 1.48	
162.0–165.4	27,454	92	0.94	0.70, 1.26	75	1.03	0.74, 1.43	
≥ 165.5	25,030	84	0.96	0.70, 1.30	69	1.10	0.78, 1.55	
$P_{\text{linear trend}}$				0.87			0.66	
<b>Weight (time-dependent quartiles), kg<sup>a</sup></b>								
< 54.0	23,604	65	1.00	Referent	52	1.00	Referent	0.95
54.0–58.0	25,329	66	0.92	0.65, 1.29	61	1.06	0.73, 1.54	
58.1–64.3	25,529	109	1.47	1.08, 2.00	78	1.30	0.91, 1.85	
≥ 64.4	28,753	110	1.32	0.97, 1.81	100	1.45	1.03, 2.04	
$P_{\text{linear trend}}$				0.01			0.01	
<b>BMI (WHO cutoff points), kg/m<sup>2b</sup></b>								
< 18.5	3,705	10	1.10	0.58, 2.12	8	1.03	0.50, 2.12	0.73
18.5–21.9	40,350	106	1.00	Referent	89	1.00	Referent	
22.0–24.9	35,711	144	1.45	1.13, 1.87	101	1.15	0.86, 1.53	
25.0–29.9	19,350	64	1.20	0.87, 1.64	73	1.49	1.09, 2.04	
≥ 30	4,098	26	2.42	1.57, 3.75	20	2.06	1.26, 3.37	
$P_{\text{linear trend}}$				<0.01			<0.01	
BMI per 1-kg/m <sup>2</sup> increase			1.05	1.02, 1.08		1.06	1.03, 1.09	0.68
<b>Mean annual weight gain (time-dependent variable), kg/year<sup>a</sup></b>								
< 0	19,852	59	0.98	0.67, 1.45	40	0.99	0.62, 1.59	0.28
0	15,475	46	1.00	Referent	30	1.00	Referent	
0.1–0.49	31,815	113	1.15	0.81, 1.61	118	1.82	1.22, 2.72	
≥ 0.5	35,781	132	1.26	0.90, 1.77	102	1.57	1.04, 2.36	
$P_{\text{linear trend}}$				0.07			<0.01	
<b>Mean annual weight fluctuation (time-dependent variable), kg/year<sup>a</sup></b>								
0–0.49	28,543	82	1.00	Referent	74	1.00	Referent	0.55
0.5–1	34,296	124	1.25	0.95, 1.66	104	1.18	0.88, 1.59	
> 1	40,084	144	1.28	0.97, 1.68	112	1.13	0.84, 1.52	
$P_{\text{linear trend}}$				0.09			0.46	
<b>Waist circumference (quartiles), cm</b>								
< 70	15,571	44	1.00	Referent	29	1.00	Referent	0.43
70–74.9	18,927	65	1.15	0.79, 1.69	49	1.28	0.81, 2.03	
75–80.9	17,726	65	1.18	0.80, 1.73	66	1.72	1.11, 2.68	
≥ 81	16,105	83	1.67	1.15, 2.43	74	2.02	1.30, 3.14	
$P_{\text{linear trend}}$				0.01			<0.01	

Table continues

Appendix Table 2. Continued

	Person-Years	Nonadvanced Adenomas			Advanced Adenomas			<i>P</i> <sub>homogeneity</sub>
		No. of Cases	HR <sup>a</sup>	95% CI	No. of Cases	HR <sup>a</sup>	95% CI	
Hip circumference (quartiles), cm								
<92	18,140	59	1.00	Referent	40	1.00	Referent	0.06
92.0–95.9	15,685	54	0.98	0.68, 1.42	34	0.91	0.58, 1.44	
96.0–100.9	16,964	78	1.28	0.91, 1.79	71	1.66	1.12, 2.45	
≥101.0	17,539	66	1.05	0.73, 1.50	73	1.60	1.08, 2.37	
<i>P</i> <sub>linear trend</sub>				0.50			<0.01	
Waist/hip ratio (quartiles)								
<0.74	16,648	50	1.00	Referent	44	1.00	Referent	0.13
0.74–0.78	19,292	63	1.03	0.71, 1.50	64	1.17	0.79, 1.72	
0.79–0.81	13,605	55	1.28	0.87, 1.88	48	1.20	0.80, 1.81	
≥0.82	18,784	89	1.48	1.04, 2.10	62	1.08	0.73, 1.60	
<i>P</i> <sub>linear trend</sub>				0.01			0.78	

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; E3N, Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; MHT, menopausal hormone therapy WHO, World Health Organization.

<sup>a</sup> Adjusted on alcohol-free energy intake (baseline), alcohol intake (baseline), total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first degree relatives (time dependent), educational level (baseline), menopausal status (time dependent), and MHT use (time dependent).

<sup>b</sup> Missing values: for weight ( $n = 1$ ), BMI ( $n = 1$ ), mean annual weight gain ( $n = 61$ ), and mean annual weight fluctuation ( $n = 61$ ), respectively.

**Annexe T : Article accepté pour publication : Morois S, Mesrine S, Besemer F, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Risks of colon and rectal adenomas are differentially associated with anthropometry throughout life: the French E3N prospective cohort. Accepté dans l'Int J Epidemiol le 18/05/2011, mis en ligne le 30/06/2011.**

Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association  
© The Author 2011; all rights reserved.

*International Journal of Epidemiology* 2011;1–11  
doi:10.1093/ije/dyr097

## Risks of colon and rectal adenomas are differentially associated with anthropometry throughout life: the French E3N prospective cohort

Sophie Morois,<sup>1,2</sup> Sylvie Mesrine,<sup>1,2</sup> Femke Besemer,<sup>1,2</sup> Marine Josset,<sup>1,2</sup> Françoise Clavel-Chapelon<sup>1,2</sup> and Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>INSERM, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, UMRS 1018, Team 9, Institut Gustave Roussy, F-94805 Villejuif, France and <sup>2</sup>Paris-Sud University, UMRS 1018, F-94805 Villejuif, France

\*Corresponding author. INSERM U1018, Team 9, Institut Gustave Roussy, Espace Maurice Tubiana, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France. E-mail: boutron@igr.fr

Accepted 18 May 2011

**Background** Associations between adult anthropometry and risk of colorectal neoplasms are well established. However, whereas body mass in infancy and childhood has been associated with risk of some cancers, little is known about potential associations with colorectal neoplasms. The authors investigated associations between colorectal adenoma risk and lifetime anthropometry, in an attempt to better understand the relationships between anthropometric features and colorectal carcinogenesis.

**Methods** Among the 17 391 women of the French E3N cohort who underwent a colonoscopy during follow-up (1993–2002), 1408 developed a first colorectal adenoma. Associations were estimated with Cox multivariate proportional hazard regression models.

**Results** Left colon adenoma risk was associated with high birth weight [hazard ratio (HR) high vs median = 1.21; 95% confidence interval (95% CI): 1.00–1.47,  $P_{\text{trend}} = 0.03$ ] and large adult body shape (HR = 1.28; 95% CI: 1.04–1.56,  $P_{\text{trend}} = 0.02$ ). A large versus small body shape at age 8 years and at menarche were associated with a decreased rectal adenoma risk [HR = 0.68; 95% CI: 0.49–0.95,  $P_{\text{trend}} = 0.01$  and 0.73 (0.53–1.01),  $P_{\text{trend}} = 0.05$ , respectively]. Except for a positive association with large vs median birth weight, no anthropometric characteristic was associated with right colon adenoma risk. Associations did not differ between advanced and non-advanced adenomas.

**Conclusions** These findings suggest that early life events may influence early stages of colorectal carcinogenesis and add to the evidence of differential pathways of carcinogenesis in the right colon, left colon and rectum.

**Keywords** adenoma, birth weight, body size, cohort studies, colorectal neoplasms, obesity

## Introduction

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in Western countries and the second leading cause of cancer-related mortality in women in France.<sup>1</sup> A large proportion of colorectal cancers arises from adenomas, through the adenoma–carcinoma sequence.<sup>2</sup>

Anthropometry, and especially body fatness has been consistently associated with an increased risk of colorectal cancer,<sup>1</sup> more so for the colon than for the rectum.<sup>3</sup> Similarly, most studies reported a positive association between high adult body mass index (BMI) and colorectal adenoma risk,<sup>4–7</sup> however with exceptions.<sup>8,9</sup> A few studies have suggested an impact of anthropometric factors early in life on cancer risk, e.g. birth weight or anthropometry in childhood or early adulthood have been associated with premenopausal breast<sup>10</sup> or prostate cancers.<sup>11</sup> Likewise, birth and childhood weight have been inversely associated with risk of type 2 diabetes in most studied populations,<sup>12,13</sup> whereas diabetes has been associated with both colorectal adenoma and cancer risk.<sup>14,15</sup> Regarding colorectal neoplasms, a potential association with anthropometry throughout life has been poorly investigated, especially regarding adenomas. Only three studies considered birth weight<sup>16–18</sup> and colorectal cancer risk, with conflicting results, whereas some took into account measurements throughout early life in association with the risk of colorectal cancer incidence or mortality<sup>19–25</sup> or colorectal adenomas<sup>26,27</sup> in later adulthood, but with generally only one measurement in early life. We hypothesized that investigating the relationships between early colorectal carcinogenesis and early life events regarding anthropometry may help better understand the relationships between anthropometry and colorectal cancer.

Thus, we examined the relationships between risk of colorectal adenomas and anthropometry throughout life, including birth weight and height and body shapes at different ages in life, in a prospective study of French women, focusing on adenoma characteristics and site.

## Materials and methods

### The E3N cohort study

The 'Etude Epidémiologique auprès des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale' (E3N) prospective cohort was initiated in 1990, and involves 98 995 women living in France, aged 40–65 years at recruitment and covered by the national teachers' health insurance plan.<sup>7</sup> All women signed an informed consent, in compliance with the rules of the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés) from which approval was obtained.

Self-administered questionnaires were completed approximately every 24 months, and provided data on lifestyle factors, family and personal history of disease, age at menopause as well as the occurrence of personal medical events, in particular colonoscopy and diagnosis of colorectal polyps since the last follow-up questionnaire. Dietary data were collected using a validated diet history questionnaire between June 1993 and July 1995<sup>28</sup>; 74 531 women provided these data and thus represent the French part of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study.

### Anthropometric data

In the 1990 questionnaire (Q1), women were requested to report the Sørensen's body shape,<sup>29</sup> out of a series of eight, that best described their body shape at different ages (~8 years, menarche, age 20–25 years, age 35–40 years and age at questionnaire completion). When two adjacent body shapes were selected, the largest one was retained. Body shapes were grouped in three categories (lean, medium and large) at each life period. Because of a shift in body shape after menopause, we incremented the definition of the three categories with one 'body shape' when studying postmenopausal women. Cut-offs are indicated in Table 1.

Birth weight and height were qualitatively (as low, medium or large/high) and quantitatively (in grams and centimetres) recorded in the 2002 questionnaire. We created a specific class for women born premature. For the others, birth weight was classified as low (<3000 g), medium (3000–3499 g) or large ( $\geq$  3500 g) and birth height as low (<48 cm), medium (48–51 cm) or high (>51 cm), using qualitative information when quantitative information was not available.<sup>12</sup>

### Cases and non-cases

The polyp database has been previously described.<sup>7</sup> Briefly, repeated mailings were sent to the women and their physicians, requesting pathological and colonoscopy reports, in order to code polyp histological features, size, number and site. Advanced lesions were defined as adenomas over 1 cm in diameter, with high-grade dysplasia (severe or *in situ* adenocarcinoma) or with a villous component. Women simultaneously diagnosed with advanced and non-advanced adenomas were classified in the 'advanced adenoma' category. Right colon included the caecum, ascending colon, hepatic flexure and transverse colon; left colon included the splenic flexure, descending colon and sigmoid colon; rectum included the rectosigmoid junction and rectum.

Since adenomas are only diagnosed at colonoscopy, we restricted our population to women who underwent at least one colonoscopy during follow-up; women with adenoma-free colonoscopies (excluding those with only hyperplastic polyps) were defined as non-cases.

Table 1 Baseline characteristics of participants, E3N Cohort, France, (n = 17 391), 1993–2002

	Non-cases	Cases	Only colon cases	Only rectal cases	Only right colon cases	Only left colon cases
Number	15 983	1 408	1 035	257	344	642
Age at baseline (years), mean (SD)	53.1 (6.5)	54.3 (6.6)	54.2 (6.6)	54.2 (6.7)	54.9 (6.8)	53.9 (6.4)
Age at diagnosis, mean (SD)	–	58.7 (6.9)	58.7 (6.9)	58.7 (6.8)	59.3 (7.2)	58.3 (6.8)
Advanced adenomas, n (%)	–	599 (42.5)	422 (40.8)	131 (51.0)	103 (29.9)	291 (45.3)
At least villous component, n (%)	–	482 (80.5)	331 (78.4)	112 (85.5)	85 (82.5)	223 (76.6)
At least size over 1 cm, n (%)	–	341 (56.9)	239 (56.6)	75 (57.3)	46 (44.7)	173 (59.5)
At least severe dysplasia, n (%)	–	148 (24.7)	100 (23.7)	33 (25.2)	17 (16.5)	74 (25.4)
<b>Anthropometric factors at baseline</b>						
Prematurity, n (%) <sup>a</sup>	512 (3.5)	51 (3.9)	35 (3.6)	10 (4.2)	9 (2.7)	21 (3.5)
Birth weight (g), n (%) <sup>a</sup>						
< 3000	2253 (15.9)	211 (16.6)	144 (15.4)	44 (19.1)	50 (16.7)	84 (14.3)
3000	8639 (61.0)	748 (58.9)	550 (58.8)	136 (59.1)	171 (56.6)	349 (59.6)
≥ 3500	3276 (23.1)	311 (24.5)	544 (58.2)	50 (21.7)	81 (26.8)	153 (26.1)
Birth height (cm), n (%) <sup>a</sup>						
< 48	1450 (11.1)	121 (10.5)	76 (8.9)	28 (13.3)	25 (9.0)	46 (8.7)
48	10361 (79.5)	928 (80.4)	691 (81.2)	167 (79.2)	226 (81.6)	430 (81.0)
> 51	1223 (9.4)	105 (9.10)	84 (9.9)	16 (7.6)	26 (9.4)	55 (10.4)
<b>Body shape at 8 years, n (%)<sup>a</sup></b>						
1	8198 (54.0)	749 (56.0)	527 (53.5)	158 (65.3)	184 (54.7)	323 (52.9)
2	3285 (21.6)	281 (21.0)	220 (22.3)	38 (15.7)	71 (21.6)	141 (23.1)
≥ 3	3701 (24.4)	308 (23.0)	239 (24.2)	46 (19.0)	78 (23.7)	147 (24.1)
<b>Body shape at menarche, n (%)<sup>a</sup></b>						
1	3447 (22.4)	325 (24.0)	232 (23.3)	66 (26.9)	84 (25.5)	135 (21.7)
2	4967 (32.2)	443 (32.8)	322 (32.3)	87 (35.5)	103 (31.2)	203 (32.7)
≥ 3	7989 (45.4)	584 (43.2)	442 (44.4)	92 (37.6)	143 (43.3)	283 (45.6)
<b>Body shape at 20–25 years, n (%)<sup>a</sup></b>						
≤ 2	8245 (53.1)	730 (53.5)	527 (52.5)	144 (58.5)	187 (55.3)	311 (50.0)
3	5166 (33.2)	458 (33.6)	339 (33.7)	76 (30.9)	104 (30.8)	227 (36.5)
≥ 4	2124 (13.7)	176 (12.9)	139 (13.8)	26 (10.6)	47 (13.9)	84 (13.5)

(continued)

Table 1 Continued

	Non-cases	Cases	Only colon cases	Only rectal cases	Only right colon cases	Only left colon cases
Body shape at 35–40 years, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>						
≤2	5299 (34.2)	435 (31.8)	324 (32.2)	80 (32.0)	117 (34.8)	188 (30.1)
3	6514 (42.0)	603 (44.1)	429 (42.6)	118 (47.2)	142 (42.3)	270 (43.2)
≥4	3693 (23.8)	331 (24.2)	254 (25.2)	52 (20.8)	77 (22.9)	167 (26.7)
Body shape at recruitment, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>						
≤2/≤3	5758 (37.3)	499 (36.5)	371 (37.0)	90 (35.9)	137 (40.5)	217 (35.1)
3/4	5655 (36.6)	523 (38.3)	374 (37.2)	101 (40.2)	128 (37.9)	228 (36.8)
≥4/≥5	4033 (26.1)	344 (25.2)	259 (25.7)	60 (23.9)	73 (21.6)	174 (28.1)
Adjustment variables at baseline						
Total energy intake (kcal/day), mean (SD)	2101.3 (560.8)	2090.6 (550.9)	2085.0 (552.2)	2121.1 (551.2)	2066.9 (557.6)	2093.5 (535.1)
Physical activity (METs/week), mean (SD)	54.4 (30.1)	55.2 (30.8)	55.3 (30.4)	55.4 (32.6)	53.8 (28.9)	55.4 (30.4)
Alcohol intake (g/day), mean (SD)	10.8 (13.7)	12.6 (15.6)	12.6 (15.3)	12.3 (15.3)	11.7 (12.9)	13.3 (16.7)
Body mass index (kg/m), mean (SD) <sup>a</sup>	22.8 (3.2)	23.1 (3.3)	23.2 (3.4)	22.7 (3.0)	22.8 (3.2)	23.3 (3.4)
Smoking status, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>						
Never smoker	8594 (53.8)	756 (53.7)	536 (51.8)	148 (57.6)	175 (50.9)	338 (52.7)
Past smoker	5434 (34.0)	469 (33.3)	361 (34.9)	82 (31.9)	125 (36.3)	219 (34.1)
Current smoker	1954 (12.2)	183 (13.0)	138 (13.3)	27 (10.5)	44 (12.8)	85 (13.2)
Number of years schooling, <i>n</i> (%)						
<12 years	1768 (11.1)	201 (14.3)	144 (13.9)	38 (14.8)	43 (12.5)	91 (14.2)
12–14 years	8567 (53.6)	757 (53.8)	564 (54.5)	130 (50.6)	181 (52.6)	353 (55.0)
>14 years	5648 (35.3)	450 (32.0)	327 (31.6)	89 (34.6)	120 (34.9)	198 (30.8)
Family history of colorectal cancer, <i>n</i> (%)						
Age at menopause (years), mean (SD) <sup>b</sup>	2244 (14.0)	274 (19.5)	220 (21.3)	37 (14.4)	73 (21.2)	138 (21.5)
Ever use of MHT, <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	50.4 (3.8)	50.6 (3.7)	50.6 (3.5)	50.6 (4.0)	50.6 (3.4)	50.6 (3.6)
	10 796 (67.6)	880 (62.5)	653 (63.1)	159 (61.9)	223 (64.8)	402 (62.6)

<sup>a</sup>Missing values excluded; *n* = 1417 for prematurity; *n* = 1953 for birth weight; *n* = 3203 for birth height; *n* = 869 for body shape at 8 years; *n* = 636 for body shape at menarche; *n* = 492 for body shape at 20–25 years; *n* = 516 for body shape at 35–40 years; *n* = 579 for body shape at recruitment; *n* = 5 for body mass index; *n* = 1 for smoking status at baseline.

<sup>b</sup>247 women were still pre-menopausal at the end of follow-up.

<sup>c</sup>At the end of follow-up.

MHT, menopause hormonal therapy; METs, metabolic equivalent cost; SD, standard deviation.

### Study period

Baseline was defined as the date the dietary questionnaire was returned. Subjects contributed person-years of follow-up until the date of adenoma diagnosis, the date of the last questionnaire with normal colonoscopy, the date of the questionnaire with normal colonoscopy prior to cancer diagnosis (24 colorectal and 886 other cancers) or July 2002 (date of the seventh questionnaire mailing), whichever occurred first.

From the 74 531 women with nutritional data, we excluded 4654 with prevalent cancer, 810 lost to follow-up after the baseline questionnaire and 1364 with extreme values of energy intake.<sup>28</sup> In the remaining cohort, 20 852 underwent a colonoscopy during follow-up; we further excluded 193 women with inflammatory bowel disease, 9 with colectomy, 1 with familial adenomatous polyposis, 1929 with a colorectal adenoma or unspecified polyp diagnosed before baseline, 787 with a hyperplastic polyp as the first diagnosed polyp, 115 whose removed polyp was not analysed and 421 with no available histological report despite repeated mailings to women and/or their physicians. Finally, since menopause was a potential effect modifier, we excluded six women who never had any menstrual period and thus with undetermined menopausal age.

Thus, body shapes were studied in 1408 adenoma cases and 15 983 non-cases. For birth weight and birth height, we excluded 856 women who did not answer the 2002 questionnaire.

### Statistical analyses

Cox proportional hazards models with age as time-scale were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of colorectal adenoma risk associated with anthropometric factors throughout life. We adjusted for potential confounders, i.e. alcohol-free energy intake, alcohol intake, total physical activity (time dependent), smoking status (time dependent), colorectal cancer in first-degree relatives (time dependent), educational level, menopausal status (time dependent) and use of menopausal hormone therapy (time dependent). Data were missing for less than 5% of adjustment variables; we thus replaced missing values by the modal value. For variables introduced as time dependent in the model, the information reported in questionnaires  $n$  was used to prospectively categorize participants for the period between completion of questionnaires  $n$  and  $n+1$ . As the age-adjusted results were similar to multi-adjusted results, we provided only multi-adjusted results.

We performed additional adjustments for diabetes, age at menarche, being breastfed and deprivations during World War II. We also performed tests for interaction between anthropometric variables, and provided results for cross-categories of the two corresponding variables when an interaction was detected. We tested for homogeneity in associations between

colon and rectum, between right and left colon and between advanced and non-advanced adenomas. HRs according to subsites or adenoma group were estimated using a competing risk method and cases with an adenoma other than that under study were censored at the date of diagnosis.<sup>30</sup>

To test for linear trends across categories, we assigned ordinal values to each category for qualitative variables or the median value of each category for continuous variables.

All tests were two sided. All analyses were performed using Statistical Analysis Systems (SAS) software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

### Results

During 103 227 person-years of follow-up (mean = 5.9 years, standard deviation = 2.4), 1408 women were diagnosed with at least one incident adenoma. Baseline characteristics have been previously described<sup>7</sup> and are presented in Table 1. Alcohol intake was higher in cases (and especially in left colon cases) than in non-cases. The proportion of women who never smoked was highest in rectal cases and lowest in right colon cases. The proportion of women with a family history of colorectal cancer was highest in colon cases and lowest in non-cases and rectal cases.

Associations between adenoma risk and birth measurements are reported in Table 2. Prematurity and birth height were not associated with colorectal adenoma risk, nor was birth weight with overall or rectal adenoma risk ( $P_{\text{trend}} = 0.38$  and  $0.27$ , respectively), but the latter was positively associated with colon adenoma risk ( $P_{\text{trend}} = 0.05$ ;  $P_{\text{homogeneity}}$  colon vs rectum =  $0.06$ ). This association was restricted to left colon adenomas ( $P_{\text{trend}} = 0.04$  for the left colon); there was also an association between right colon adenoma risk and high birth weight as compared with median birth weight (HR = 1.33; 95% CI = 1.02–1.73), but with no linear trend ( $P_{\text{trend}} = 0.14$ ) and no heterogeneity between right and left colon ( $P_{\text{homogeneity}} = 0.72$ ).

Large body shapes during childhood and early adulthood were not associated with overall or colon adenoma risk (Table 3), but body size at age 8 years and at menarche ( $P_{\text{trend}} = 0.01$  and  $0.05$ , respectively) were inversely associated with rectal adenoma risk, as was body shape at age 20–25 years ( $P_{\text{trend}} = 0.09$ ). There was a heterogeneity between the colon and the rectum regarding associations for body shape at age 8 years ( $P_{\text{homogeneity}} = 0.01$ ), and at menarche and at age 20–25 years ( $P_{\text{homogeneity}} = 0.09$  and  $0.08$ , respectively).

A large body shape at age 35–40 years and at recruitment was only associated with an increased risk of left colon adenomas (HR = 1.30, 95% CI = 1.05–1.60; HR = 1.28, 95% CI = 1.04–1.56, respectively) with heterogeneity between right and

Table 2 HRs between colorectal adenomas and birth weight and height. E3N cohort, France ( $n = 16\ 535$ ), 1993–2002

	All adenomas			Only colon adenomas <sup>a</sup>			Only rectal adenomas <sup>a</sup>			Only right colon adenomas <sup>b</sup>			Only left colon adenomas <sup>b</sup>		
	Person-years	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup> 95% CI
<b>Prematurity<sup>d</sup></b>															
No	92 770	1264	1.00	Reference	933	1.00	Reference	226	1.00	Reference	313	1.00	Reference	579	1.00
Yes	3476	51	1.12	0.85–1.49	35	1.04	0.74–1.46	10	1.24	0.66–2.33	9	0.79	0.41–1.54	21	1.01
<b>Birth weight for children not premature (g)<sup>d</sup></b>															
<3000	12 278	169	1.11	0.94–1.31	115	1.03	0.84–1.26	36	1.28	0.89–1.85	42	1.22	0.87–1.71	67	0.94
3000–3499	55 982	740	1.00	Reference	544	1.00	Reference	135	1.00	Reference	170	1.00	Reference	345	1.00
≥3500	21 512	310	1.15	1.01–1.32	241	1.22	1.05–1.43	49	0.98	0.71–1.37	81	1.33	1.02–1.73	153	1.21
<i>P</i> for linear trend				0.17			0.02					0.41			0.14
<b>Birth height for children not premature (cm)<sup>d</sup></b>															
<48	8057	104	0.96	0.79–1.18	66	0.82	0.64–1.06	23	1.19	0.77–1.84	22	0.85	0.55–1.31	39	0.77
48–51	66 659	903	1.00	Reference	674	1.00	Reference	162	1.00	Reference	221	1.00	Reference	422	1.00
>51	7798	103	0.99	0.81–1.22	82	1.06	0.84–1.33	16	0.86	0.51–1.43	26	1.03	0.69–1.55	53	1.09
<i>P</i> for linear trend				0.79			0.11					0.29			0.44

<sup>a</sup>*P*<sub>homogeneity</sub> colon vs rectum = 0.64, 0.08 and 0.09 for prematurity, birth weight and birth height, respectively.

<sup>b</sup>*P*<sub>homogeneity</sub> right colon vs left colon = 0.55, 0.96 and 0.71 for prematurity, birth weight and birth height, respectively.

<sup>c</sup>Adjusted on alcohol-free energy intake, alcohol, total physical activity, smoking status, colorectal cancer in first-degree relatives, educational level, menopausal status and menopause hormonal therapy use (ever/never).

<sup>d</sup>Missing values excluded:  $n = 1417$  for prematurity;  $n = 1938$  for birth weight;  $n = 3135$  for birth height.

Table 3 HRs between colorectal adenomas and body shapes throughout life. E3N cohort, France (n=17 391), 1993–2002

	Person-years	All adenomas			Only colon adenomas <sup>a</sup>			Only rectal adenomas <sup>a</sup>			Only right colon adenomas <sup>b</sup>			Only left colon adenomas <sup>b</sup>		
		Cases (n)	HR <sup>c</sup>	95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup>	95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup>	95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup>	95% CI	Cases (n)	HR <sup>c</sup>	95% CI
<b>Body shape at 8 years<sup>d</sup></b>																
1	53 189	749	1.00	Reference	527	1.00	Reference	158	1.00	Reference	180	1.00	Reference	323	1.00	Reference
2	21 199	281	0.98	0.85–1.12	220	1.09	0.93–1.27	38	0.63	0.44–0.90	71	1.02	0.78–1.35	141	1.14	0.93–1.39
≥3	23 805	308	0.96	0.84–1.09	239	1.05	0.90–1.23	46	0.68	0.49–0.95	78	0.99	0.76–1.29	147	1.06	0.87–1.29
P for linear trend			0.52			0.41			0.01			0.98			0.41	
<b>Body shape at menarche<sup>d</sup></b>																
1	22 502	325	1.00	Reference	232	1.00	Reference	66	1.00	Reference	84	1.00	Reference	135	1.00	Reference
2	31 929	443	0.99	0.86–1.14	322	1.01	0.85–1.19	87	0.95	0.69–1.31	103	0.88	0.66–1.18	203	1.10	0.88–1.36
≥3	45 119	584	0.93	0.81–1.07	442	0.98	0.84–1.16	92	0.73	0.53–1.01	143	0.86	0.66–1.13	283	1.09	0.89–1.35
P for linear trend			0.30			0.84			0.05			0.32			0.44	
<b>Body shape at 20–25 years<sup>d</sup></b>																
≤2	53 463	730	1.00	Reference	527	1.00	Reference	144	1.00	Reference	187	1.00	Reference	311	1.00	Reference
3	33 388	458	1.01	0.90–1.14	339	1.03	0.90–1.18	76	0.85	0.65–1.13	104	0.89	0.70–1.13	227	1.18	0.99–1.40
≥4	13 545	176	0.95	0.80–1.12	139	1.04	0.86–1.25	26	0.73	0.48–1.10	47	0.97	0.70–1.33	84	1.07	0.84–1.37
P for linear trend			0.68			0.61			0.09			0.58			0.22	
<b>Body shape at 35–40 years<sup>d</sup></b>																
≤2	34 366	435	1.00	Reference	324	1.00	Reference	80	1.00	Reference	117	1.00	Reference	188	1.00	Reference
3	42 153	603	1.14	1.01–1.29	429	1.08	0.94–1.25	118	1.22	0.92–1.62	142	0.99	0.78–1.27	270	1.18	0.98–1.42
≥4	23 682	331	1.10	0.96–1.27	254	1.14	0.97–1.35	52	0.94	0.66–1.34	77	0.96	0.72–1.28	167	1.30	1.05–1.60
P for linear trend			0.13			0.10			0.92			0.79			0.01	
<b>Body shape at recruitment (pre-/post-menopause)<sup>d</sup></b>																
≤2/≤3	36 970	499	1.00	Reference	371	1.00	Reference	90	1.00	Reference	137	1.00	Reference	217	1.00	Reference
3/4	36 853	523	1.15	1.01–1.30	374	1.10	0.95–1.27	101	1.23	0.92–1.63	128	1.03	0.81–1.32	228	1.13	0.94–1.37
≥4/≥5	25 942	344	1.10	0.96–1.27	259	1.12	0.96–1.32	30	1.05	0.75–1.46	73	0.88	0.66–1.17	174	1.28	1.04–1.56
P for linear trend			0.11			0.14			0.62			0.43			0.02	

<sup>a</sup>P homogeneity colon vs rectum = 0.01; 0.09; 0.08; 0.42 and 0.82 for body shape at 8 years, at menarche, at 20–25 years, at 35–40 years and at baseline, respectively.

<sup>b</sup>P homogeneity right colon vs left colon = 0.61; 0.21; 0.24; 0.09 and 0.04 for body shape at 8 years, at menarche, at 20–25 years, at 35–40 years and at baseline, respectively.

<sup>c</sup>Adjusted on alcohol-free energy intake, alcohol, total physical activity, smoking status, colorectal cancer in first-degree relatives, educational level, menopausal status and menopause hormonal therapy use (ever/never).

<sup>d</sup>Missing values excluded: n = 869 for body shape at 8; n = 636 for body shape at menarche; n = 492 for body shape at 20–25 years; n = 516 for body shape at 35–40 years; n = 579 for body shape at recruitment.

left colon for body shape at recruitment ( $P_{\text{homogeneity}}=0.04$ ).

Associations were similar in advanced and non-advanced lesions (see Supplementary tables, available as Supplementary data at *IJE* online) for overall colorectal adenomas; and right and left colon and rectal adenomas. Further adjustment for being breastfed, age at menarche, diabetes or deprivations during World War II did not substantially modify our results (data not tabulated).

Because of the influence of being breastfed on childhood anthropometry, we tested interactions between these variables and being breastfed. A significant test for interaction was observed for right colon only, between being breastfed, and birth weight ( $P<0.01$ ) and body shape at age 8 years ( $P=0.02$ ), with an increased risk of right colon adenomas for those who were not breastfed and had a large birth weight or a large body shape at age 8 years (HR=1.98, 95% CI=1.22–3.19; and HR=1.22; 95% CI 0.75–1.99, respectively), compared with those breastfed with a medium birth weight or small body shape at age 8 years taken as the reference.

There was an interaction between birth weight and body shape at age 8 years regarding left colon adenomas ( $P=0.02$ ). When considering all cross-categories between these variables, and taking women with a median birth weight and a small body shape at age 8 years as the reference category, the combination of a large birth weight and a large body shape at age 8 years was associated with the highest HR, 1.40 (95% CI=1.09–1.79). A similar interaction ( $P=0.06$ ) was observed for all adenomas.

## Discussion

Very few prospective studies have investigated colorectal tumour risk in relation to anthropometric features throughout life, and to our knowledge this is the first study to simultaneously report associations between birth measurements and body shapes at different ages and colorectal adenoma risk, and considering tumour site. In this study of French middle-aged women, colon adenoma risk was associated with a large birth weight and a large adult body shape (especially for left colon adenomas); and rectal adenoma risk was inversely associated with medium or large body shapes in childhood or early adulthood.

Our findings of a positive association between large adult body shape and colon adenomas agree with consistent associations in the literature between body fatness and colon tumours.<sup>1,3,4,8,31,32</sup> However, a meta-analysis on cancer<sup>3</sup> or available site-specific studies on adenomas<sup>4,8,27,31–35</sup> do not restrict the association to colon tumours, especially left colon tumours, like ours. Whereas most studies only relate colon carcinogenesis to late adulthood anthropometry,

our study suggests that overweight from birth, especially when associated with childhood overweight, may participate in initiation of colon carcinogenesis, possibly especially left colon carcinogenesis. Only three studies reported associations between birth measurements and colorectal cancer risk,<sup>16–18</sup> with little consistency. To our knowledge, we are the first to report analyses on colorectal adenomas; our results suggest that a large birth weight could be associated with an increased risk of colon adenomas, the lowest risk being associated with median birth weight for right colon, and with low birth weight for left colon adenomas. Although a low rather than high birth weight is associated with risk of type 2 diabetes,<sup>12,13</sup> increased insulin resistance has been described both in children born large for gestational age and in those small for gestational age.<sup>36</sup> Moreover, birth weight and obesity in childhood seem to be independent factors of insulin resistance,<sup>36</sup> which is in agreement with our findings of the highest risk of left colon adenoma in women with both a high birth weight and a large body shape at age 8 years, as compared with women with a median birth weight and a small body shape at age 8 years. Thus, in our era of increased prevalence of large-weight babies<sup>37</sup> and overweight children and adolescents,<sup>38</sup> our findings may preclude an increasing risk of colon tumours in the younger generations.

We described an inverse association between rectal adenoma risk and a large body shape during childhood, with heterogeneity between colon and rectal sites. Whereas most studies that relate body fatness to colorectal tumours describe more consistent associations with colon than with rectal tumours,<sup>1</sup> to the best of our knowledge, this is the first report of a specific and inverse association between childhood body fatness and rectal adenomas. Few studies analysed association between anthropometry during childhood or early adulthood and colorectal cancer incidence or mortality, with no consistent association with childhood BMI<sup>19</sup> and a suggestion of a positive association with BMI in adolescents and young adults.<sup>20–25</sup> However, colon and rectal tumours were studied together, precluding comparisons with our findings. It is of interest that the inverse association between overweight and rectal adenoma risk decreased with increasing age, to disappear at adult age. Since adipose tissue has been described as an endocrine organ involved in multiple processes, including steroid production,<sup>39</sup> our findings could suggest some specific impact of sex hormones on rectal physiology. Indeed, exposure to sex hormones (oral contraceptives or menopausal hormone therapy) has been associated with a decreased risk of colorectal tumours,<sup>40,41</sup> particularly rectal cancers.<sup>42</sup> In addition, although some studies did not find consistent associations between estradiol and BMI in prepubertal<sup>43</sup> or adolescent girls,<sup>44</sup> a marked decrease of estradiol levels has been described in obese adolescents after

important weight loss.<sup>45</sup> Because of potential implications on rectal cancer prevention and/or management, these findings warrant further investigation.

Our study has some limitations. Some have been discussed earlier,<sup>7</sup> especially the restriction of our population to women who had undergone colonoscopy, the fact that adenomas may be diagnosed years after occurrence and the high mean education level of the women in our cohort, which limits extrapolation to the general population. Other limitations relate to the studied variables. As there is no birth weight registry for the French population, we used self-reported birth weight, as in other large studies.<sup>18,46</sup> Potential non-differential misclassification may have occurred and reduced the true associations. Our study is based on long-term memory of self-evaluated body shape at various ages. A validation study conducted to determine the accuracy of the reported anthropometric measurements and of perceived body shape proved these measures accurate.<sup>47</sup> In addition, perceived body shapes are likely to be more easily remembered than precise height and weight at different periods during childhood. Finally, because of multiple analyses, chance findings cannot be ruled out, and our results have to be confirmed in further large-scale prospective studies.

Strengths of our study include prospective design, large population, long follow-up, biennial updating and possible adjustment for many potential confounders. We excluded prevalent adenomas or unspecified incident polyps for several reasons, including possible changes in risk behaviour since the first adenoma diagnosis, difficulty in ascertaining the quality and homogeneity of pathological analyses performed decades earlier and differences in aetiology between incident and recurrent adenomas. Bias was limited by histological confirmation of all cases, and inclusion of polyp-free women as non-cases. Moreover, we requested colonoscopic and histological details on characteristics and location of adenomas, making it possible to perform subgroup analyses.

In conclusion, the heterogeneity of associations between lifelong anthropometric features and risk of right colon, left colon and rectal adenomas further adds to the evidence for considering the three large bowel sites as being at least three partly different

entities.<sup>2</sup> Since associations were similar in advanced and non-advanced lesions, our findings suggest that early life events mostly influence initiation of colorectal carcinogenesis, and in a differential way along the large bowel.

## Supplementary data

Supplementary data are available at *IJE* online.

## Funding

The E3N cohort is being studied with the financial support of the 'Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale' (MGEN); European Community; French League against Cancer (LNCC); Gustave Roussy Institute (IGR); French Institute of Health and Medical Research (INSERM). World Cancer Research Fund grant (No. 2007/14). S.Mo. is supported by a doctoral grant from the French ministry of research.

## Acknowledgements

The authors are indebted to all participants for providing the data used in the E3N Study and to practitioners for providing pathology reports. They are grateful to M. Fangon, L. Hoang and M. Niravong for their technical assistance. The references have been checked for accuracy and completeness by S.Mo. M.-C.B.-R. will act as guarantor for the paper. This material has not been published previously in a substantively similar form. The manuscript has been carefully edited with someone with an excellent mastery of the English language. Contributions of authors: S.Mo., F.C.-C. and M.-C.B.-R. contributed to conception and design of the study; S.Mo., S.Me., F.B., M.J. and M.-C.B.-R. contributed to analysis and interpretation of the data; S.Mo. and M.-C.B.-R. wrote the paper; S.Me., F.B., M.J. and F.C.-C. revised the article critically. All authors reviewed and approved the final manuscript.

**Conflict of interest:** None declared.

### KEY MESSAGES

- High birth weight and large adult body shape were associated with increased left colon adenoma risk.
- A large body shape at age 8 years and at menarche was associated with decreased rectal adenoma risk.
- These findings suggest an influence of factors associated with anthropometric characteristics on colorectal adenoma risk early in life and differentially along the large bowel.

## References

- <sup>1</sup> World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007.
- <sup>2</sup> Li FY, Lai MD. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10:219–29.
- <sup>3</sup> Harriss DJ, Atkinson G, George K *et al.* Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11:547–63.
- <sup>4</sup> Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL *et al.* Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol* 2009;169:657–66.
- <sup>5</sup> Kang HW, Kim D, Kim HJ *et al.* Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:178–87.
- <sup>6</sup> Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H *et al.* The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2061–67.
- <sup>7</sup> Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC Prospective Cohort. *Am J Epidemiol* 2010;172:1166–80.
- <sup>8</sup> Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. Lifestyle factors, obesity and the risk of colorectal adenomas in EPIC-Heidelberg. *Cancer Causes Control* 2009;20:1397–408.
- <sup>9</sup> Wolf LA, Terry PD, Potter JD, Bostick RM. Do factors related to endogenous and exogenous estrogens modify the relationship between obesity and risk of colorectal adenomas in women? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:676–83.
- <sup>10</sup> Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *Am J Epidemiol* 2010;171:1183–94.
- <sup>11</sup> Cnattingius S, Lundberg F, Sandin S, Gronberg H, Iliadou A. Birth characteristics and risk of prostate cancer: the contribution of genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2422–26.
- <sup>12</sup> de Lauzon-Guillain B, Balkau B, Charles MA, Romieu I, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Birth weight, body silhouette over the life course, and incident diabetes in 91,453 middle-aged women from the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) Cohort. *Diabetes Care* 2010;33:298–303.
- <sup>13</sup> Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG *et al.* Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886–97.
- <sup>14</sup> Elwing JE, Gao F, Davidson NO, Early DS. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1866–71.
- <sup>15</sup> Hu FB, Manson JE, Liu S *et al.* Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542–47.
- <sup>16</sup> Cnattingius S, Lundberg F, Iliadou A. Birth characteristics and risk of colorectal cancer: a study among Swedish twins. *Br J Cancer* 2009;100:803–06.
- <sup>17</sup> Nilsen TI, Romundstad PR, Troisi R, Potischman N, Vatten LJ. Birth size and colorectal cancer risk: a prospective population based study. *Gut* 2005;54:1728–32.
- <sup>18</sup> Sandhu MS, Luben R, Day NE, Khaw KT. Self-reported birth weight and subsequent risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:935–38.
- <sup>19</sup> Jeffreys M, Smith GD, Martin RM, Frankel S, Gunnell D. Childhood body mass index and later cancer risk: a 50-year follow-up of the Boyd Orr study. *Int J Cancer* 2004;112:348–51.
- <sup>20</sup> Burton A, Martin R, Galobardes B, Davey SG, Jeffreys M. Young adulthood body mass index and risk of cancer in later adulthood: historical cohort study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2069–77.
- <sup>21</sup> Okasha M, McCarron P, McEwen J, Smith GD. Body mass index in young adulthood and cancer mortality: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:780–84.
- <sup>22</sup> Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350–55.
- <sup>23</sup> Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Quetelet's index and risk of colon cancer in college alumni. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1326–31.
- <sup>24</sup> Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol* 2008;168:30–37.
- <sup>25</sup> Le Marchand L, Wilkens LR, Mi MP. Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992;3:349–54.
- <sup>26</sup> Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:253–63.
- <sup>27</sup> Bird CL, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol* 1998;147:670–80.
- <sup>28</sup> Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol* 2006;164:1085–93.
- <sup>29</sup> Sorensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes* 1983;7:115–22.
- <sup>30</sup> Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007;26:2389–430.
- <sup>31</sup> Honjo S, Kono S, Shinchi K *et al.* The relation of smoking, alcohol use and obesity to risk of sigmoid colon and rectal adenomas. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1019–26.
- <sup>32</sup> Boutron-Ruault MC, Senesse P, Meance S, Belghiti C, Faivre J. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer* 2001;39:50–57.
- <sup>33</sup> Chung YW, Han DS, Park YK *et al.* Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea. *Dig Liver Dis* 2006;38:668–72.

- <sup>34</sup> Kono S, Handa K, Hayabuchi H *et al.* Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res* 1999;**90**:805–11.
- <sup>35</sup> Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;**11**:1012–18.
- <sup>36</sup> Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009;**124**:695–702.
- <sup>37</sup> Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004;**104**:720–26.
- <sup>38</sup> de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;**92**:1257–64.
- <sup>39</sup> Bohler H Jr, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010;**94**:795–825.
- <sup>40</sup> La Vecchia C, Bosetti C. Oral contraceptives and neoplasms other than breast and female genital tract. *Eur J Cancer Prev* 2009;**18**:407–11.
- <sup>41</sup> Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;**106**:574–82.
- <sup>42</sup> Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;**128**:1881–89.
- <sup>43</sup> Baer HJ, Colditz GA, Willett WC, Dorgan JF. Adiposity and sex hormones in girls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;**16**:1880–88.
- <sup>44</sup> Garces C, de Oya I, Lopez-Simon L *et al.* Hormone levels in 12- to 15-year-old boys and girls in Spain and their relationship with anthropometric variables. *Clin Biochem* 2008;**41**:621–24.
- <sup>45</sup> Wabitsch M, Hauner H, Heinze E *et al.* Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:3469–75.
- <sup>46</sup> Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB *et al.* Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ* 2005;**330**:1115.
- <sup>47</sup> Tehard B, van Liere MJ, Com NC, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002;**102**:1779–84.