

FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION DU CANCER COLORECTAL

FX CAROLI-BOSC

CHU ANGERS



**FACTEURS DE RISQUE
INCONTOURNABLES**

GROUPES A RISQUE

TROIS NIVEAUX DE RISQUE

- **Risque moyen**

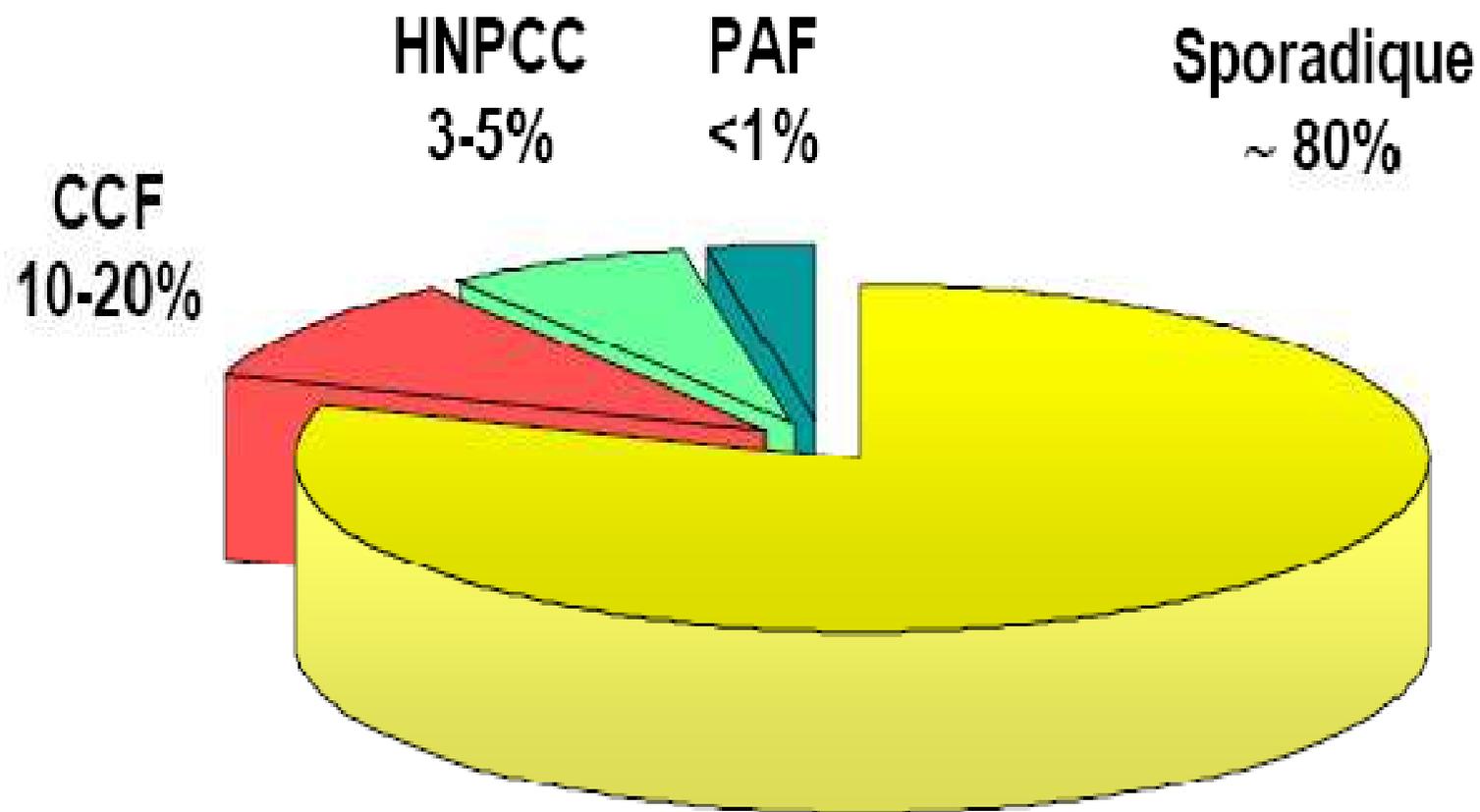
- Age > 50 ans

- **Risque élevé**

- Parents du 1^{er} degré atteints d'un CCR
 - ATCD familiaux d'adénome colorectal
 - ATCD personnels d'adénome ou de cancer
 - Maladies inflammatoires

- **Risque très élevé**

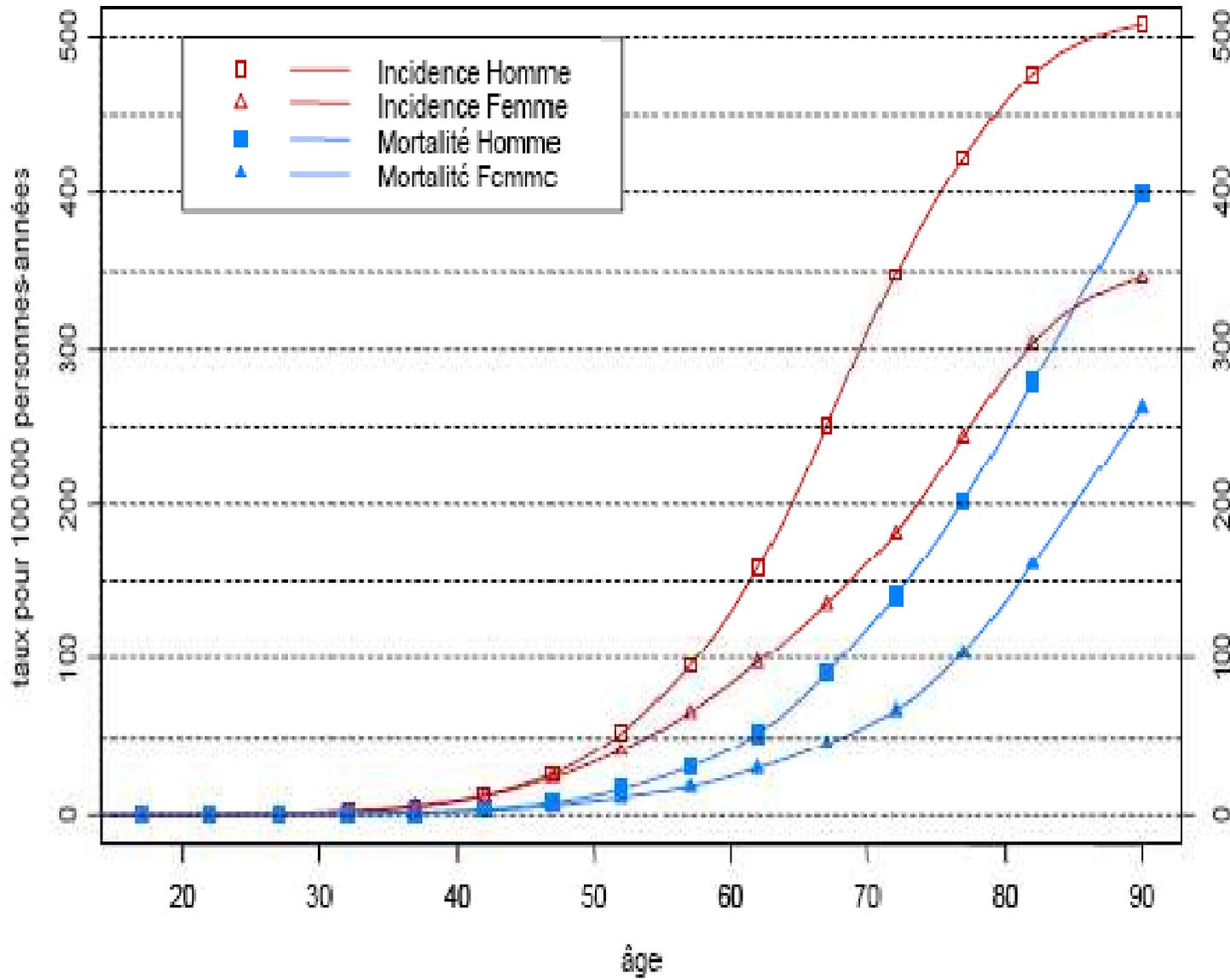
- Syndrome HNPCC
 - PAF



- PAF: Polypose Adénomateuse Familiale
- HNPCC: Cancer Colorectal Hériditaire sans Polypose
- CCF: Autres cancers colorectaux familiaux

RISQUE MOYEN

Taux d'incidence et de mortalité bruts par groupe d'âge



RISQUE ELEVE

PARENTS DU 1^{er} DEGRE ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL

TROIS META-ANALYSES

- **Johns LE et al. Am J Gastroenterol 2001**
- **Butterworth AS et al. Eur J Cancer 2006**
- **Baglietto L et al. J Clin Epidemiol 2006**

RESULTATS (RR)

	JOHNS	BUTTERWORTH	BAGLIETTO
Còlon	2.42	ns	2.20
Rectum	1.89	ns	1.79
1A Apparenté	2.26	2.24	2.03
> 1 Apparenté	4.25	3.97	3.95
Age < 45/50	3.87	3.55	3.73

ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ADENOME

ESTIMATION DU RISQUE DE CANCER

JOHNS LE 2001
(Méta-analyse)

COTTET V *Gastroenterology 2007*
(Screening)
ATCD familial d'adénome > 1 cm

ATCD familial 1^{er} degré	RR: 1.99
---	-----------------

Adénome > 1cm	OR: 2.27
Age < 60 ans	OR: 3.82
Adénome distal >1cm	OR: 3.14

ANTECEDENTS PERSONNELS D'ADENOMES

LE RISQUE DEPEND DES CARACTERISTIQUES DES ADENOMES INITIALEMENT DECOUVERTS

	VILLEUX	$\geq 1\text{cm}$	$< 1\text{ cm}$
OR	3.6	6.6	0.5

Atkin WS et al.

N Engl J Med 1992

ANTECEDENT PERSONNEL DE CANCER

RISQUE DE CANCER METACHRONE

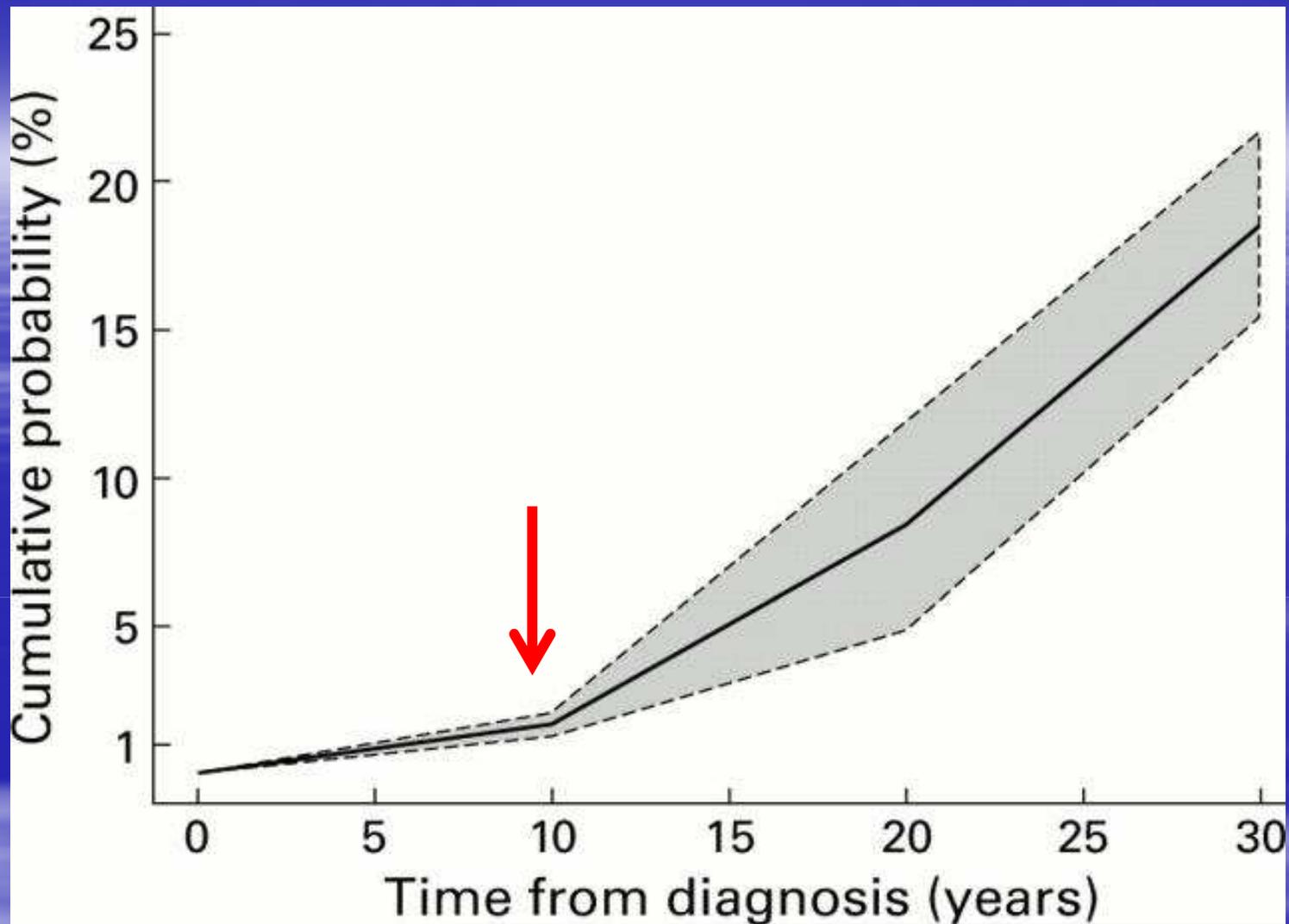
RR = 1.50

Surtout dans les 5 ans suivant le diagnostic

	5 ans	10 ans	20 ans
Taux cumulé %	1.8	3.4	7.2

	Cancer solitaire	Cancer métachrone
Stade I	23.5%	40.9%

MALADIES INFLAMMATOIRES



RISQUE DE CANCER COLORECTAL DANS LES COLITES ULCEREUSES

Eaden JA et al.

Gut 2001

LE RISQUE DE CRC DANS LES COLITES ULCEREUSES A ÉTÉ SURESTIME

- Après 20 ans: **2.5%**
- Après 30 ans: **7.6%**
- Après 40 ans: **10.8%**

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES

- Pancolite
- Degré d'inflammation
- Age < 15 ans au moment du diagnostic
- ATCD familiaux de CCR
- Cholangite sclérosante (RC de 40% après 30 ans)

MALADIE DE CROHN

- **Méta-analyse de Jess: ratio standardisé d'incidence = 1.9**
- **Maladies de Crohn sans atteinte colique = ne sont pas à haut risque**
- **Maladies de Crohn avec atteinte colique d'au moins 1/3 du côlon = 16% de risque d'avoir une dysplasie ou un cancer sur un suivi de 16 ans**

Friedman S et al.
Jess T et al.

Gastroenterology 2001
AmJ Gastroenterol 2005

AUTRES

- **Acromégalie:**
 - Adénomes: OR = 2.53
 - CRC: OR = 2.76

- **Patient transplanté ?**

- **Diverticulose ???**

**FACTEURS DE RISQUE
CONTOURNABLES**

**ALCOOL
TABAC
ALIMENTATION**

ETUDE EPIC E3N

ALCOOL ET TABAC

L'ALCOOL EST UN FACTEUR DE RISQUE (surtout si > 30g/j)

- Etude EPIC: HR = 1.08 pour le risque de CCR avec un HR plus élevé pour le rectum (HR = 1.12) que pour le colon distal (HR = 1.08) pour une consommation de 15 g/j
- Etude EPIC: Bière (HR = 1.38) / Vin (HR = 1.21)

Ferrari P et al. Int J Cancer 2007

RESULTATS CONCORDANTS AVEC

Netherland Cohort Study Bongaerts BW et al. Int J Cancer 2008

Méta-analyse de cohortes Moskal A et al. Int J Cancer 2007

LE TABAC EST UN FACTEUR DE RISQUE DE CCR

- **Meta-analyse de 26 études observationnelles:**
 - **RR = 1.25 (fumeurs versus non fumeurs) Rectum ++**
 - **Effet-dose après 30 ans**

Botteri E et al. JAMA 2008

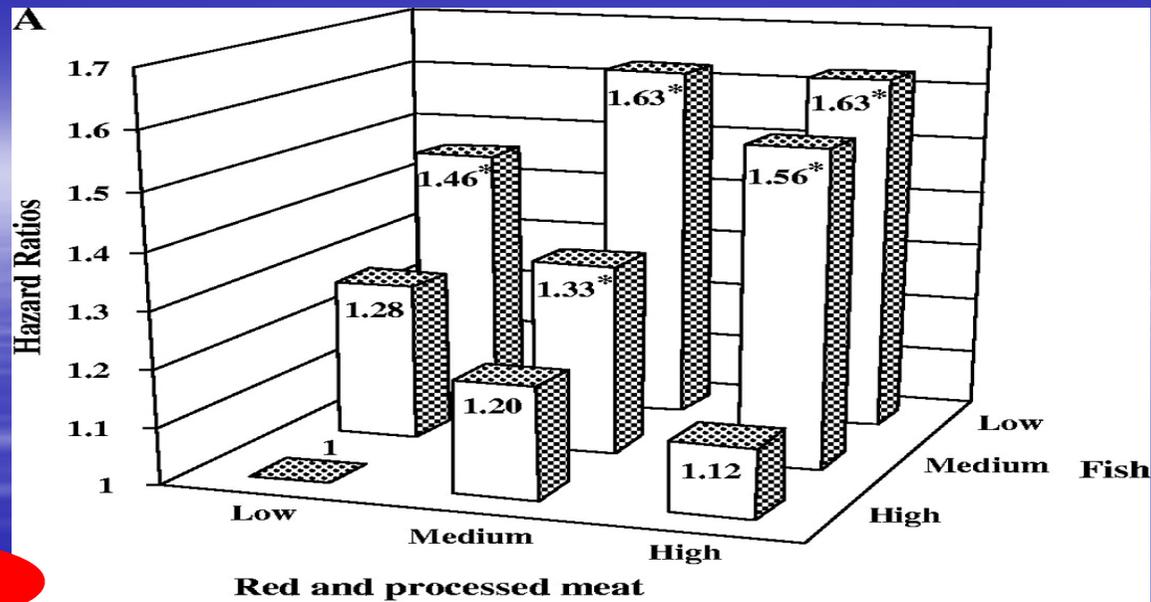
- **Etude de la Harvard School of Public Health:**
 - **RR = 1.38 Rectum ++**
 - **Effet-dose après 40 ans**

Liang PS et al. Int J Cancer 2009

**GRAISSES VIANDES ET
PROTEINES**

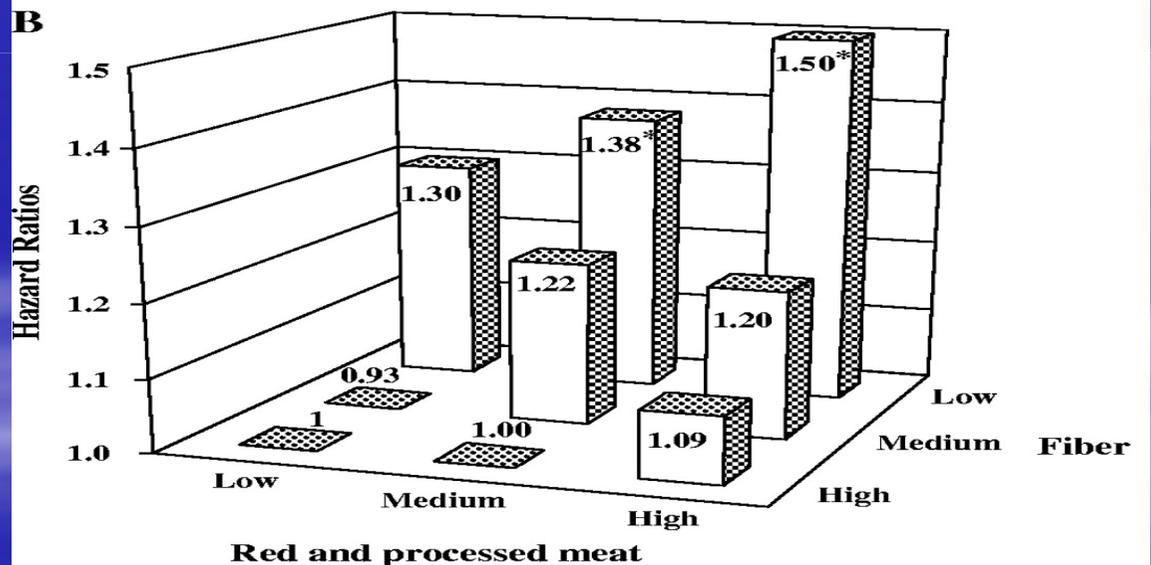
VIANDE ET CCR

- **Le risque est identique pour le colon et le rectum**
- **Le risque augmente avec la consommation de viande rouge**
- **La consommation de volaille n'a pas d'effet**
- **Le risque diminue avec la consommation de poisson**



>129/85 g

> 50 g



> 28 g

RISQUE CCR SELON CONSOMMATION DE VIANDE POISSONS ET FIBRES

Norat et al.

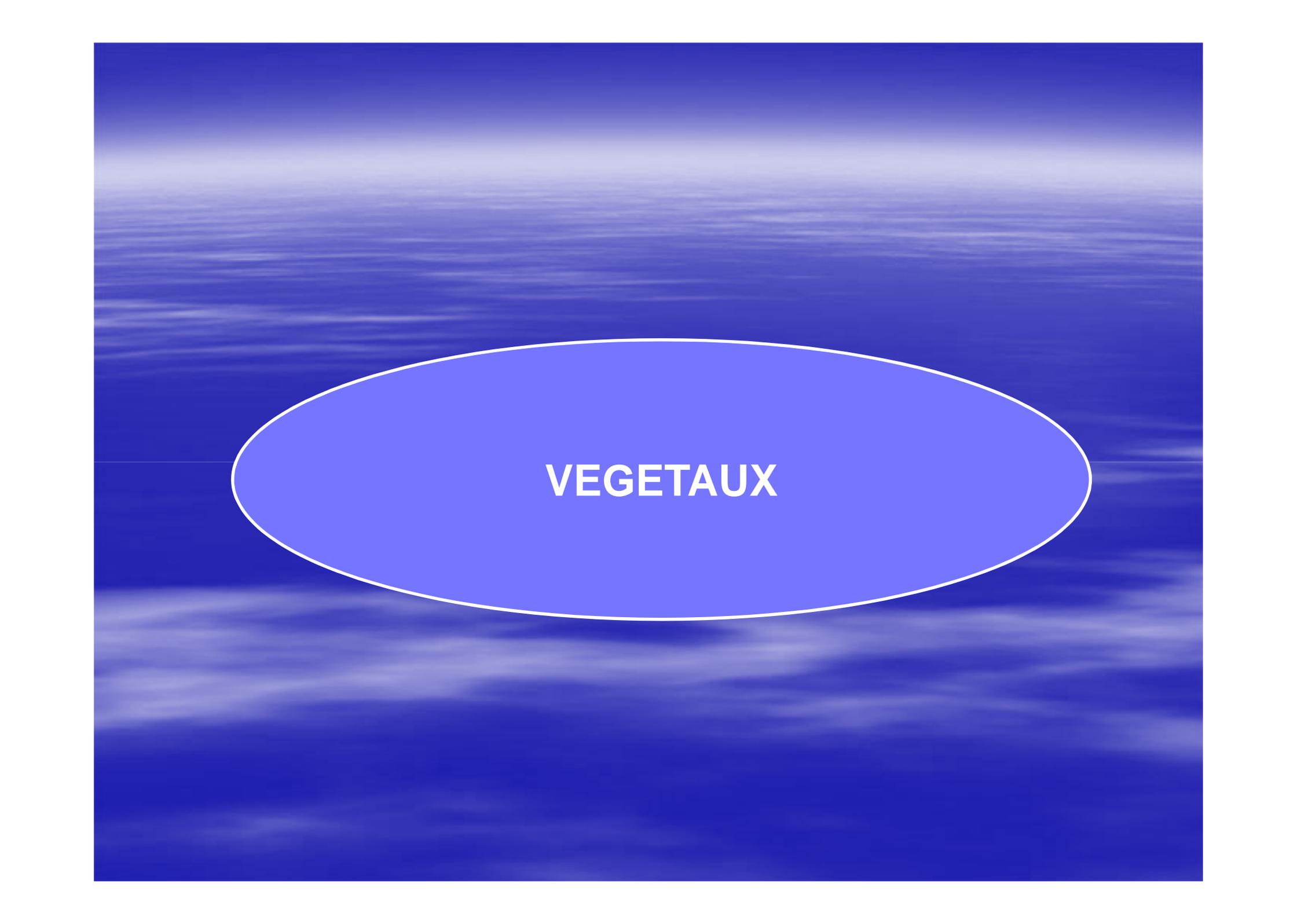
J Natl Cancer Instit 2005

SUCRES ET HYDRATES DE CARBONE RAFFINES

OUI SURTOUT CONSOMMATION ELEVEE
FRUCTOSE SUCROSE
HOMME

Hill MJ et al. Eur J Cancer Prev 1999

Michaud DS et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005



VEGETAUX

LEGUMES = EFFET PROTECTEUR CONSTANT

- Quel que soit leur type (crucifères ou non)
- Etude EPIC: Association légumes + fruits

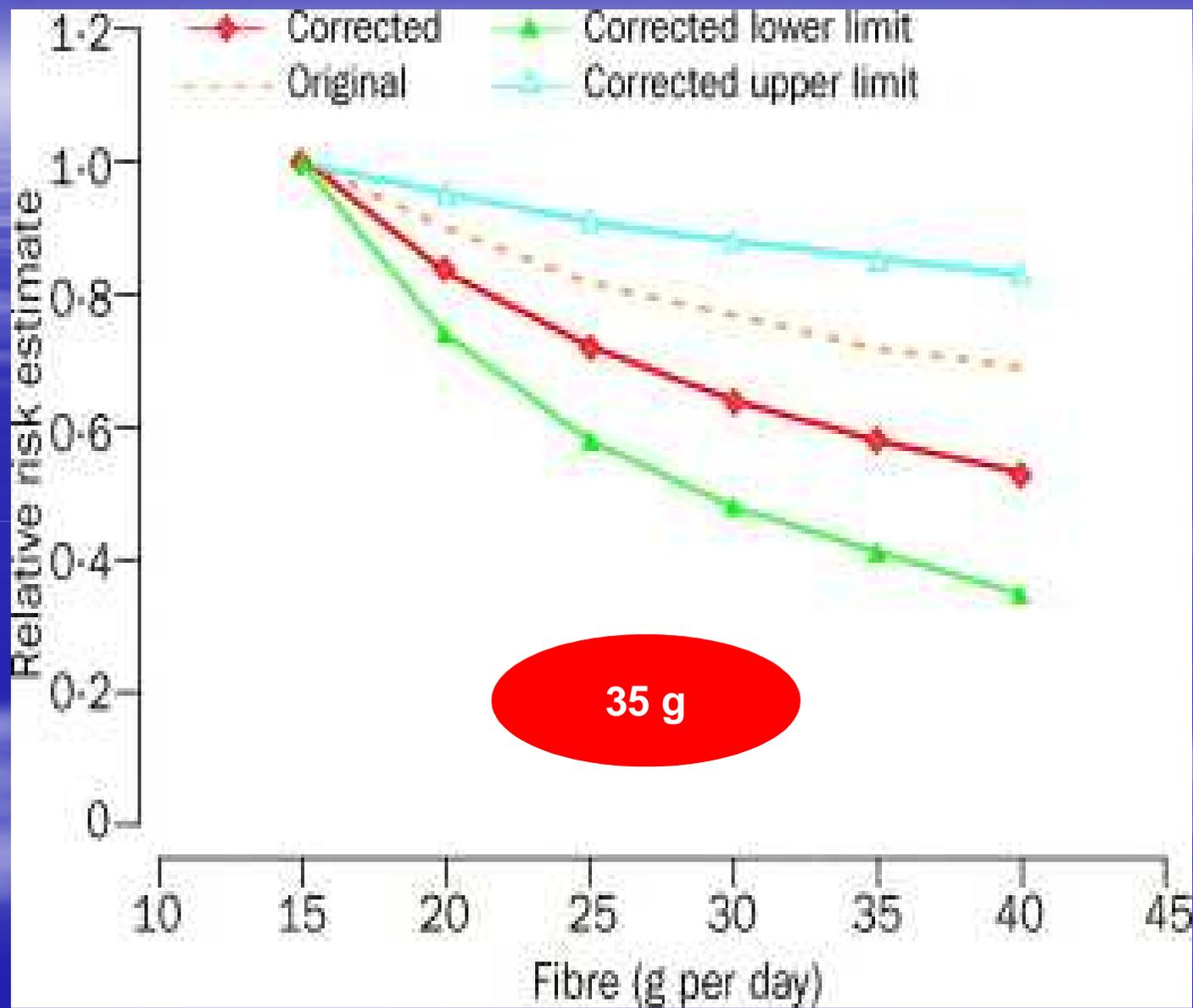


DIMINUTION DU RISQUE DE CANCER OR = 0.76 p<0.01

**L'EFFET PROTECTEUR DES
FRUITS EST MOINS CONSTANT**

**Hill MJ Eur J Cancer Prev 2002
Van Duijnhoven FJ Am J Clin Nutr 2009**

FIBRES ALIMENTAIRES

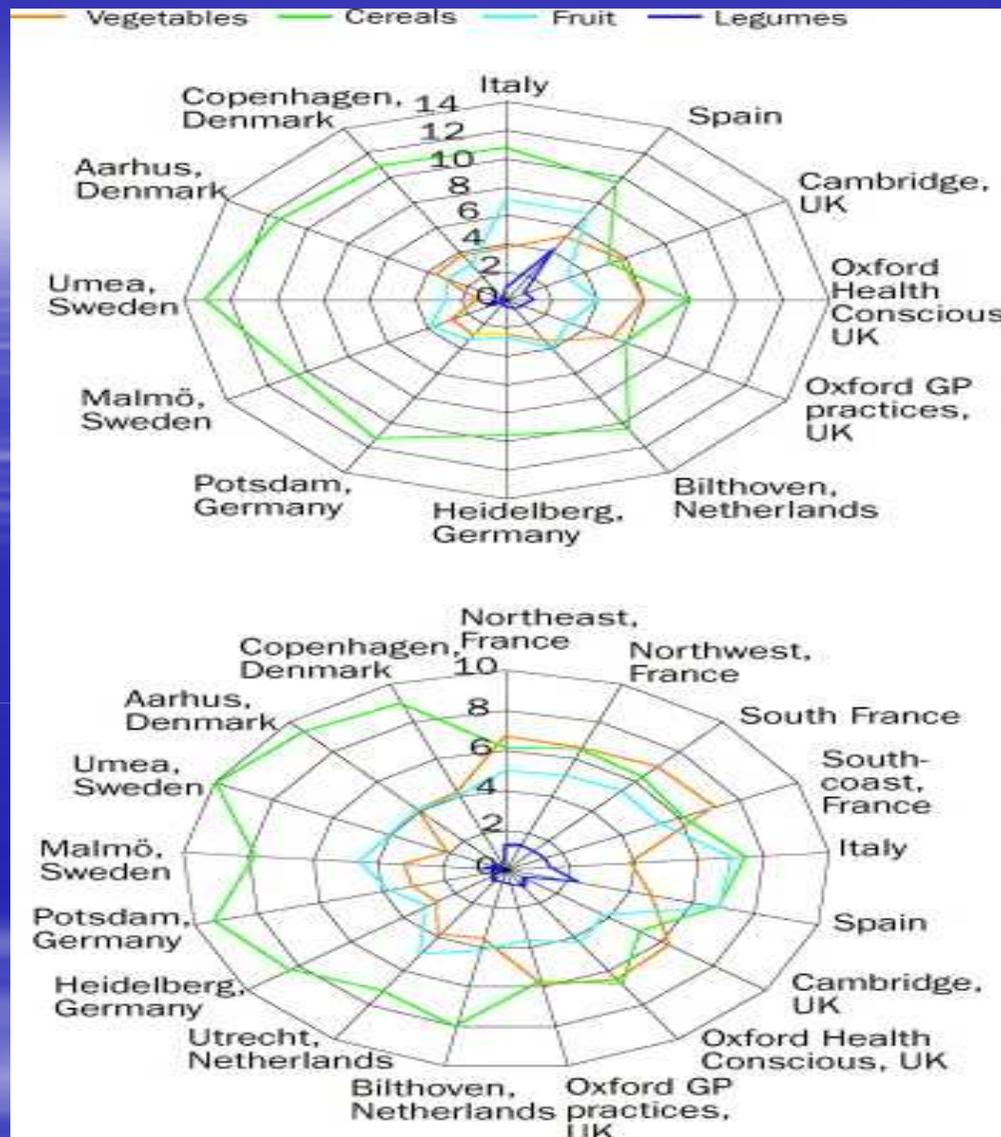


LES FIBRES ONT UN EFFET PROTECTEUR

	CCR	COLON G	COLON D	RECTUM
RR	0.75	0.65	0.73	0.80

Bingham SA et al.

The Lancet 2003



CONSOMMATION DE FIBRES ALIMENTAIRES ETUDE EPIC

Bingham et al.

Lancet 2003

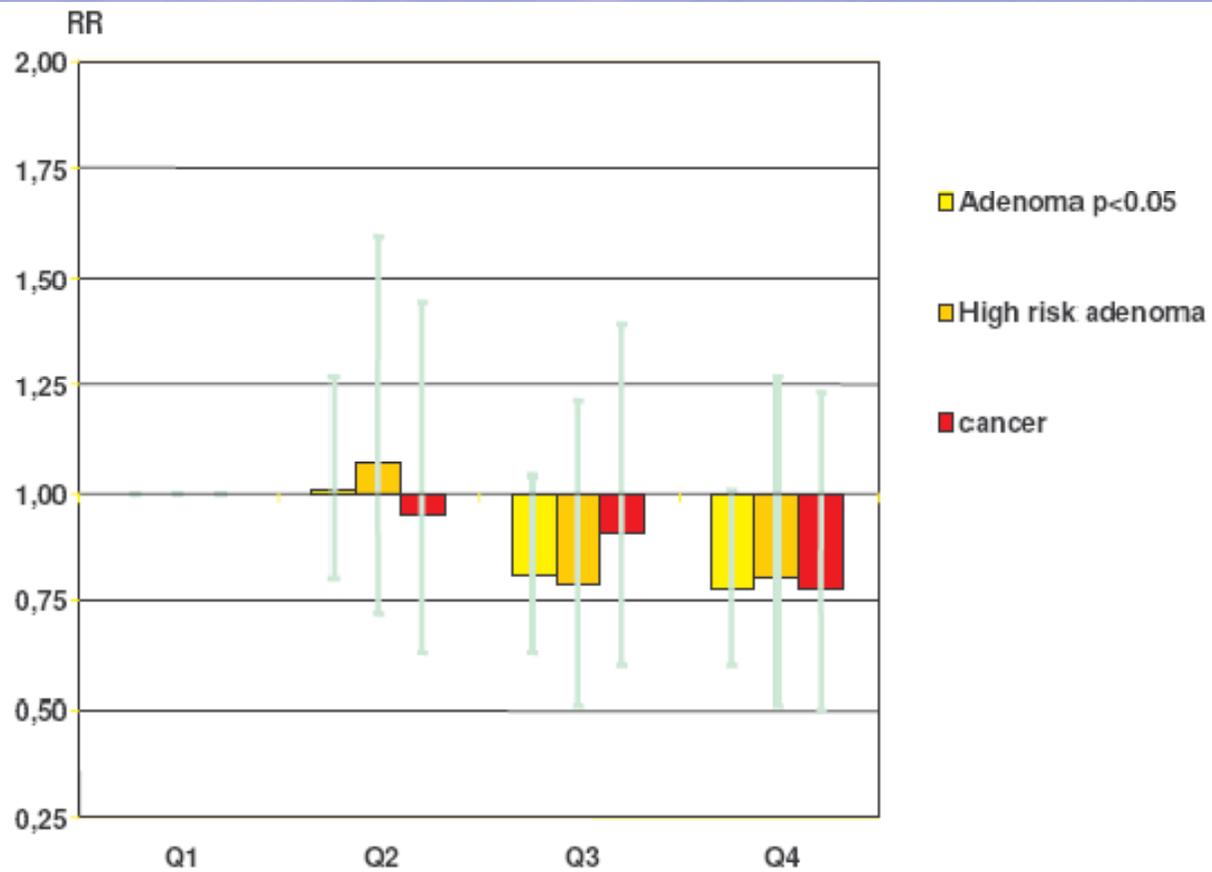
EFFET PROTECTEUR QUELLE QUE SOIT L'ORIGINE

	CEREALES	LEGUMES	LEGUMINEUSES	FRUITS
RR	0.78	0.88	1.04	0.78

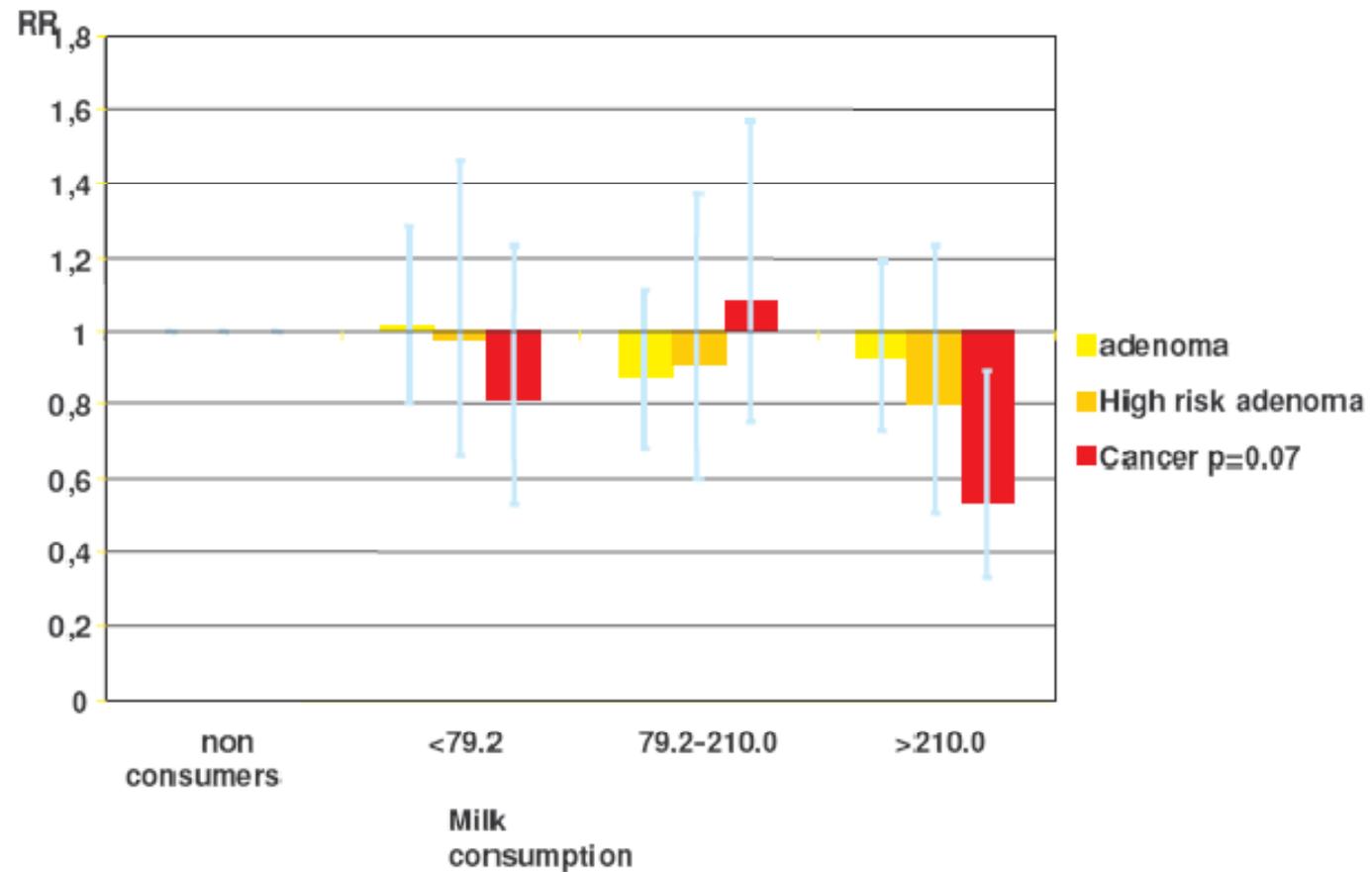
Bingham SA et al. The Lancet 2003

CALCIUM ET VITAMINE D

PAS D'EFFET DE LA CONSOMMATION GLOBALE DE PRODUITS LAITIERS



LA CONSOMMATION DE LAIT DIMINUE LE RISQUE DE CANCER



**LE PHOSPHORE DIMINUE LE RISQUE
D'ADENOMES
PAS D'EFFET DE LA VITAMINE D**

**VITAMINES ANTI-OXYDANTES
A C E β CAROTENE**

PAS D'EFFET

FOLATES

Dans la prévention des adénomes ?

Boutron-Ruault MC et al. Nutr Cancer 1993

FER ?

Etude de cohorte récente négative
Kabat GC et al. Br J Cancer 2007
Etude cas-témoins récente positive
Senesse P et al. Nutr Cancer 2004

CAFE

Méta-analyse de 4 études de cohortes

RR = 0.91 NS

JE Y et al. Int J Cancer 2009

**FACTEURS DE RISQUE
CONTOURNABLES**

**ACTIVITE PHYSIQUE
SURPOIDS**

ACTIVITE PHYSIQUE

- Etude EPIC:

Risque présent pour cancer du colon uniquement:

- HR = 0.78 (actifs versus inactifs) p = 0.04
- HR = 0.63 (si BMI < 25)

Fridenreich C et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006

- Confirmé par méta-analyse:

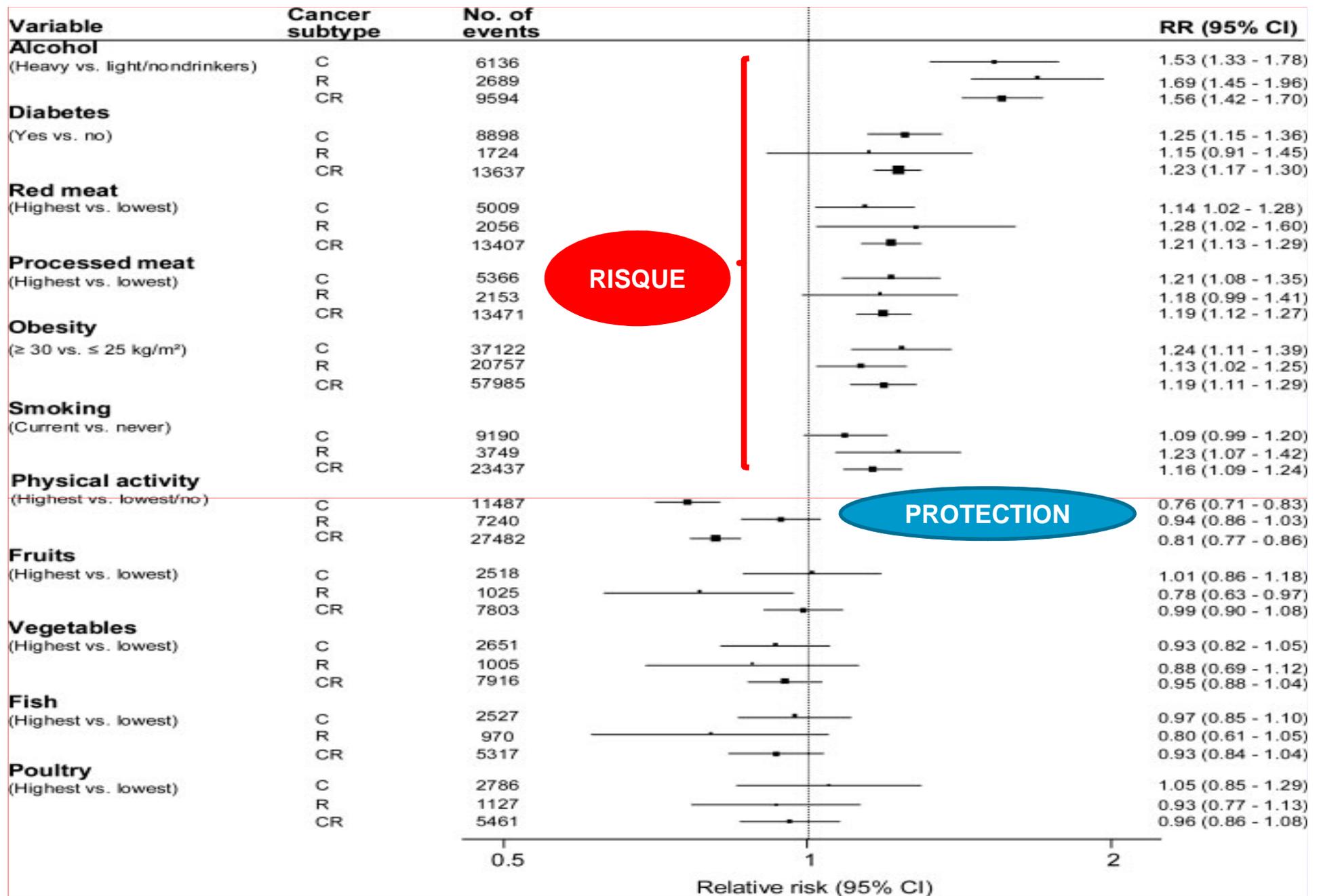
- RR hommes = 0.76
- RR Femmes = 0.79

Wolin KY et al. Br J Cancer 2009

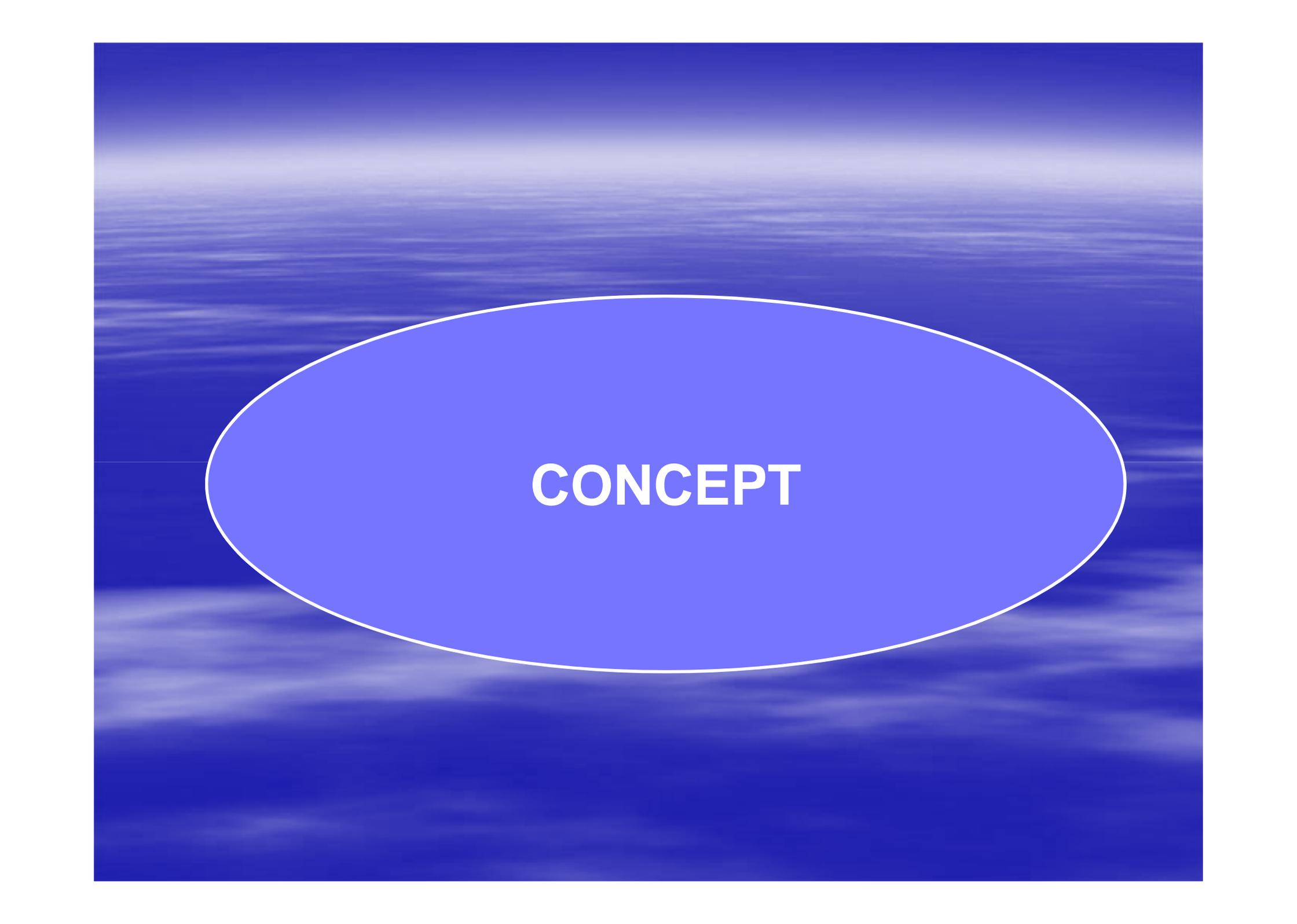
META-ANALYSE

IMPACT DE LA DIETETIQUE ET DU STYLE DE VIE SUR LE CANCER DU COLON

- 103 études de cohortes publiées entre 1996 et 2008
- Eligibilité si RR de CCR estimé pour alcool, tabac, diabète, activité physique, viande, poissons volaille, fruits, légumes
- Paramètres ajusté au moins sur l'âge



CHIMIOPREVENTION



CONCEPT

- **Prévenir ou inhiber le développement du risque de carcinogénèse chez des sujets à risque de cancer**
- **Diminuer l'apparition de récurrences tumorales ou de nouvelles tumeurs chez des patients déjà traités**

AGENTS CHIMIQUES

QUELLE METHODOLOGIE ?

ADENOMES

- **Sujets présentant des adénomes réséqués dans une population non sélectionnée**
- **Sous groupe à risque élevé de CCR**

QUELLE METHODOLOGIE ?

CANCERS

- **Sujets présentant une indication pour un médicament ayant un effet préventif supposé (aspirine pour AVC)**

ASPIRINE

MODE D'ACTION DE L'ASPIRINE

- Inhibition des COX (inhibition des prostaglandines)
- Apoptose (caspases)
- Inhibition de l'activation de NF κ B
- Up-régulation de P53, Bax...Down-régulation de BCL2
- Système MMR
- Autres mécanismes (inhibition de l'entrée du calcium mitochondrial)

ASPIRINE ET PREVENTION D'ADENOMES

- TROIS ESSAIS RANDOMISES

- *Baron JA et al. N Engl J Med 2003*

- *Sandler RS et al. N Engl Med J 2003*

- Essai APACC *Benamouzig R et al. Gastroenterology 2003*

RESULTATS

	SANDLER ATCD CCR	BARON ATCD adénomes	APACC ATCD adénomes
Dose aspirine	325 mg	81 mg 325 mg	160 ou 300 mg
RR	0.65	0.81 0.96	0.73

QUELLE DOSE ???
DIMINUTION DU RISQUE D'AVOIR UN POLYPE A UN
STADE AVANCE ?

META-ANALYSE DES ESSAIS AYANT POUR OBJECTIF LA PREVENTION D'ADENOMES

- **RR = 0.83** (quel que soit l'adénome et quelle que soit la dose d'aspirine: 81 à 325 mg)

 **Diminution de 6.7% en risque absolu**

- **RR = 0.72** adénome avancé

ASPIRINE ET PREVENTION DU CCR

■ TROIS ESSAIS RANDOMISES

- US Physician'Health Study *Gann PH et al. J Natl Cancer Inst 1993*
- UK study *Peto R et al. BMJ 1998*
- US Women's Health Study *Cook NR et al. JAMA 2005*

■ ANALYSE POOLEE DE 2 ESSAIS UK

Flossman E et al. The lancet 2007

RESULTATS

	USPHS	UKS	USWHS	BDAT + UK-TIA
Dose aspirine	325 mg	500 mg	100 mg	300-1500 mg
Durée du traitement	5 ans	5.7 ans	10 ans	5.1 ans
Follow-up	5 ans	6 ans	10 ans	10-14 ans
RR	1.15	1.02	1.01	0.43

OBJECTIF PRINCIPAL ??
DUREE DE LA PRISE D'ASPIRINE
FOLLOW UP

AINS ET INHIBITEURS DE COX

EFFET ADDITIF DES AINS SUR LA PRISE D'ASPIRINE

- Aspirin/Folate Prevention Study:

La prise fréquente d'AINS (> 4/semaine) accentue l'effet préventif de l'aspirine: réduction du risque d'adénome à 4 ans: 26.6% versus 39.9% (placebo, AINS < 2/semaine)

SULINDAC

- Dose : 100 à 400 mg/j
- Diminution du nombre et de la taille des polypes
- L'effet se maintient dans le temps
- L'effet est suspensif

PreSAP TRIAL

(sujets ayant un ATCD d'adénome)

	Taux cumulé d'adénomes à 3 ans	Effets secondaires cardio-vasculaires
Placebo	49.3%	RR = 1
Celecoxib 400 mg	33.6% p < 0.001	RR = 1.30

CELECOXIB TRIAL (sujets à haut risque)

	Incidence des adénomes à 5 ans	Effets secondaires cardiovasculaires
Placebo	21.3%	RR = 1
Celecoxib 200 mg	12.5% p < 0.001	RR = 1.6
Celecoxib 400 mg	15.8% p < 0.001	RR = 1.9

APPROVe TRIAL

(sujets ayant un ATCD d'adénome)

	Taux cumulé d'adénomes à 3 ans	Effets secondaires cardio-vasculaires
Placebo	55%	RR = 1
Rofecoxib 25 mg	41% p < 0.0001	RR thrombo-embolie = 1.89 RR accidents digestifs = 4.91

EFFET PREVENTIF DU 5-AMINOSALYCYLATE AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES

n= 1932	Dysplasie n= 140	Cancer n= 334
OR	1.18 IC95% (0.41-3.43)	0.51 IC95% (0.37-0.69)

CALCIUM ET VITAMINE D

RESULTATS CONTRADICTOIRES SUJETS AVEC ATCD DE POLYPES

- Une étude Nord-Américaine positive:
1200 mg de calcium élément/j pendant 4ans

Baron JA et al. N Engl J med 1999

- Une étude Européenne négative:
2 g de calcium élément/j pendant 3 ans

Bonithon-Kopp C et al. Lancet 2000

REVUE COCHRANE 2004: EFFET FAIBLE
ADENOMES EVOLUES (Wallace K 2004)
EFFET PROLONGE AU DELA DE 5 ANS (Grau MV 2007)

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE

- Femmes ménopausées:
1000 mg/j de calcium élémentaire + 400 UI de vitamine D3
pendant 7 ans versus placebo
- Pas de différence dans la survenue d'un cancer invasif
OR = 1.08

FOLATES

ASPIRIN-FOLATES PREVENTION STUDY (ATCD ADENOMES)

	Au moins un adénome à 3 ans	Lésion avancée à 6/8 ans
Placebo	42.4%	6.9%
Folates 1mg/j	44.1%	11.6% p=0.05
Aspirine 81 ou 325 mg	-	-

VITAMINES

β -CAROTENE / VITAMINES B2 B6 B12

- Effet positif d'apports élevés en β -carotènes sur le risque de récurrence des adénomes chez les non fumeurs et non buveurs excessifs
- Effet positif d'une supplémentation en vitamine B2 et B6 dans la prévention de la survenue d'adénomes

Steck-Scott S et al.

Figueredo J et al.

Int J Cancer 2004

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008

DES RESERVES ...POUR B6

- Etude: de cohorte (Netherland Cohort Study):

RR cancer du rectum chez la femme = **3.57**

p = 0.01

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE

ETUDES DE COHORTES

2 META-ANALYSES

(Hebert-Croteau 1998, Grodstein 1999)

- Etude cas-témoins: 1004 femmes sur une période de 4 ans
- Diminution de 20% du risque de CCR par l'association oestro-progestatifs (OR = 0.6) mais pas par oestrogènes seuls (OR = 0.9)

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE

	Follow-up 5 ans	Follow-up 6.8 ans	Follow-up > 8 ans
Placebo			
OE + P	0.63	-	1.15
OE	-	1.08	0.80

Rossouw JE et al.

JAMA 2002

Anderson GL et al.

JAMA 2004

Prentice RL et al.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009

STATINES

DES RESULTATS CONTRADICTOIRES

- Une étude cas-témoins positive: diminution de 47% du RR de CCR après 5 ans d'utilisation *Poytner JN et al. N Engl J Med 2005*
- Une étude de cohorte: effet positif sur développement de nouveaux polypes *Siddiqui AA et al. Digestion 2009*
- Plusieurs études négatives:
 - Registre du Massassuchets: *Cogan PF et al. J Natl Cancer Inst 2007*
 - Méta-analyse (1.5M de sujets): *Bonovas S et al. J Clin Oncol 2007*

DES RESULTATS INQUIETANTS !

	RR adénomes à 5 ans
Statines / Rien	1.24
Statines > 3 ans	1.39 p < 0.024

**Ou polymorphisme génétique
de l'HMGCo-A reductase ???**

**ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE
DFMO**

- Acide ursodeoxycholique (8 à 10 mg/kg):
 - ***Pardi DS et al. Gastroenterology 2003***: Sujets avec colite ulcéreuse ou CSP: diminution significative du risque de développer dysplasie ou CCR (RR =0.26)
 - ***Alberts DS et al. J Natl Cancer Inst 2005***: Sujets avec ATCD d'adénomes: diminution globale du risque de 12% NS mais diminution significative des adénomes avec DHG
- DMFO (difluorométhylornitine):
 - ***Gerner EW et al. Clin Cancer Res 2009***: Association DMFO + Sulindac contre placebo entraine une diminution de 70% de la récurrence d'adénomes à 3 ans (90% avancés ou multiples)

CONCLUSIONS

- **Il existe des facteurs alimentaires, nutritionnels ou en rapport avec le mode de vie qui influencent le risque de CCR**
- **Ces facteurs ne sont pas pris en compte dans les campagnes de dépistage**
- **La chimioprévention n'est pas indiquée en pratique courante dans la population générale mais pourrait être proposée dans certaines situations à haut risque**