

Cancer colorectal

**Etat des connaissances et données disponibles pour le
développement d'une politique de santé en Belgique**

Marina Puddu, Jean Tafforeau



Cancer colorectal

**Etat des connaissances et données disponibles pour le
développement d'une politique de santé en Belgique**

Marina Puddu, Jean Tafforeau

Marina Puddu - Jean Tafforeau

Cancer colorectal: Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique

Section d'Epidémiologie, 2006; Bruxelles (Belgique)

Institut scientifique de Santé publique, IPH/EPI Reports Nr. 2006 - 023

N° de dépôt : D/2006/2505/31

Cancer colorectal

Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique

Dernière mise à jour : Avril 2006

Actualisation du document: « Cancer colorectal: état des connaissances en Belgique et apport d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé. Capet F, Drieskens S, Haelterman M, Tafforeau J, Van Oyen H. 17 ed. Bruxelles: C.R.O.S.P. Institut scientifique de Santé publique, 1999 »

Institut scientifique de Santé publique
Section d'Epidémiologie
14, Rue Juliette Wytsman
1050 Bruxelles Belgique
☎: 32 2 642 57 92
Fax: 32 2 642 54 10
E-mail: marina.puddu@iph.fgov.be
<http://www.iph.fgov.be/epidemio/>

Avant-propos

Ce document a été réalisé par le Centre de Recherche Opérationnelle en Santé Publique (CROSP) de l'Institut scientifique de Santé publique (ISP) à la demande de la Communauté française et de la Communauté flamande.

Il présente une synthèse sur l'état de connaissances scientifiques actuelles réalisées à travers une analyse critique des données de la littérature

Ce texte a été construit à partir d'une version antérieure, «Cancer colorectal: Etat des connaissances en Belgique et apport d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé» F. Capet et coll. publié en 1999 par le CROSP (ISP/EPISERIE n°17) (1).

Les chapitres suivants ont été mis à jour:

- définitions
- données épidémiologiques
- prévention
- conclusions et recommandations

Le chapitre concernant les facteurs de risque n'a pas été actualisé. Les chapitres sur le traitement, les indicateurs et la législation ont été supprimés.

Par rapport à la version antérieure, on présente ici les données épidémiologiques les plus récentes qui sont disponibles pour la Belgique.

Les recommandations et conclusions ont été modifiées en tenant compte:

- des résultats des études publiées récemment en matière de dépistage
- des recommandations de l'Union européenne

Table des matières

Résumé	7
1. Définition et classification	11
1.1. CLASSIFICATION / DEFINITIONS - TYPE HISTOLOGIQUE	11
1.2. LE CANCER COLORECTAL SELON LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (OMS).....	11
1.2.1. Codes CIM-10 pour le cancer colorectal.....	12
1.2.2. Codes CIM-9 pour le cancer colorectal.....	13
1.3. LE CANCER COLORECTAL SELON LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES POUR L'ONCOLOGIE (ICD-O, OMS).....	14
2. Facteurs de risque	17
2.1. FACTEURS ACQUIS DE RISQUE ELEVE DE CANCER COLORECTAL	17
2.1.1. Facteurs génétiques	17
2.1.2. Présence d'autres affections	18
2.2. FACTEURS EXOGENES (MODIFIABLES)	18
2.2.1. Habitudes alimentaires	19
2.2.2. Alcool	20
2.2.3. Tabac	20
2.2.4. Activité physique	21
2.2.5. Autres facteurs	21
3. Données épidémiologiques	23
3.1. LES SOURCES DE DONNEES EN BELGIQUE	23
3.2. MORTALITE: DONNEES BELGES	23
3.3. MORTALITE: DONNEES INTERNATIONALES	31
3.4. INCIDENCE: DONNEES BELGES	33
3.5. INCIDENCE: DONNEES INTERNATIONALES	41
4. Prévention	45
4.1. PREVENTION PRIMAIRE	45
4.2. PREVENTION SECONDAIRE: LE DEPISTAGE	46
4.2.1. Tests de dépistage du cancer colorectal	47
4.2.2. Orientations futures en matière de dépistage du cancer colorectal	53
4.2.3. Les recommandations actuelles	54
4.2.4. Le dépistage dans les pays industrialisés.....	55
4.2.5. Conclusions.....	58
4.3. RECOMMANDATIONS POUR LES GROUPES A RISQUE TRES ELEVE OU ELEVE	60
4.4. ACTIONS MENEES EN BELGIQUE	61
4.4.1. Cadre légal	61
4.4.2. Actions sur le terrain	62
5. Recommandations et conclusions	65
Annexes	69
Bibliographie	73

Tableaux

<i>Tableau 1-1: Structure du code de localisation.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 1-2: Structure du code de morphologie.....</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 1-3: Structure complète du code ICD-O.....</i>	<i>15</i>
<i>Tableau 2-1 Alimentation et cancer colorectal: facteurs de risque et de protection, par niveau de certitude ("evidence").....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 2-2 Prévalence de quelques habitudes alimentaires en Belgique et Régions, Enquête de Santé par Interview 2004.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 3-1 Ratio proportionnel de mortalité (%) par cancer colorectal par sexe et région, Belgique, 1997</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 3-2: Taux standardisé de mortalité par cancer colorectal 1997: arrondissements avec un taux significativement différent de la moyenne nationale.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3-3: Ratios d'Incidence Standardisée (SIR, I.C.à 95 %) 1998.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 3-4 Taux d'incidence standardisés pour l'âge (pop. européenne), cancer colorectal, par régions, Belgique, 1998.</i>	<i>39</i>

Figures

Figure 2-1: Présentation schématique de l'interaction des principaux déterminants et facteurs de risque pour le cancer colorectal, avec indication de possibilités de prévention primaire (simplifié d'après Potter) (4)

22

Figure 3-1: Taux brut de mortalité par cancer colorectal (/100.000), par âge et sexe, Belgique, 1997..... 25

Figure 3-2: Mortalité par cancer colorectal: évolution des taux de mortalité standardisés pour l'âge (/100.000) (pop. européenne), par sexe, Belgique, 1987-1997..... 26

Figure 3-3: Mortalité par cancer colorectal: évolution des taux de mortalité standardisés (/100.000) (pop. Flandre 2000), par sexe, Flandre, 1994-2003..... 28

Figure 3-4: Taux de mortalité standardisés* pour l'âge, cancer colorectal, par région et par année, Belgique, 1987-2004..... 29

Figure 3-5: Ratio Standardisé de Mortalité par cancer colorectal per arrondissement, population totale, Belgique 1997..... 30

Figure 3-6: Taux de mortalité standardisés pour l'âge (Population mondiale de référence), estimés dans tous les pays du monde, cancer colorectal, Globocan 2000 (23). 32

Figure 3-7: Nombre absolus et taux spécifiques d'incidence par âge, du cancer colorectal, hommes, Belgique, 1998. 37

Figure 3-8: Nombre absolus et taux spécifiques d'incidence par âge, du cancer colorectal, femmes, Belgique, 1998. 37

Figure 3-9: Taux spécifiques d'incidence par âge, cancer colorectal, Flandre, 1997-2000..... 40

Figure 3-10: Taux d'incidence standardisés par âge (Population mondiale de référence), estimés dans tous les pays du monde, cancer colorectal, Globocan 2000 (23). 41

Figure 3-11: Taux d'incidence standardisés pour l'âge (Population mondiale de référence), cancer colorectal, Europe, Globocan 2000 (23). 42

Figure 4-1: Efficacité du dépistage du cancer colorectal par FOBT sur la mortalité: résultats d'une meta-analyse (62). 49

Annexes

Annexe 1: Les sources des données disponibles sur le cancer du sein en Belgique 71

Résumé

Les cancers du colon et du rectum sont deux entités que l'on étudie souvent ensemble; il n'est en effet pas toujours évident de les distinguer, notamment dans le cadre des bases de données sur le cancer et/ou sur les décès. En outre, leur origine physiopathologique est assez similaire.

Les principales sources d'information sur le cancer sont le Registre National du Cancer d'une part et le réseau des médecins vigies d'autre part pour les données d'incidence, l'Institut National de Statistique et le Centre de Recherche Opérationnelle en Santé Publique pour les statistiques de décès.

Facteurs de risque

Bien qu'un caractère héréditaire ait pu être décrit dans certains cas, les principaux facteurs de risque en ce qui concerne le cancer colorectal relèvent tout de même essentiellement des styles de vie. C'est dans le domaine des habitudes nutritionnelles que l'on a retrouvé le plus souvent une relation avec l'augmentation significative des cas:

Niveau de certitude	Risque diminué	Pas de relation	Risque accru
Probable	Activité physique Légumes		Viande rouge Alcool
Possible	Fibres alimentaires (=polysaccharides autres que l'amidon) Amidon Caroténoïdes	Calcium Sélénium Poisson	Masse corporelle élevée Taille adulte plus élevée Repas fréquents Sucre Graisses totales Graisse saturée / animale Viande préparée / Viande fort cuite Oeufs Tabac
Insuffisant	Amidons non digestibles Vitamine C, D, E Pholates Méthionine Céréales Café		Fer

Certaines pathologies (adénomes ou polypes de la muqueuse intestinale) augmentent le risque de développer un cancer colorectal ; c'est ce que l'on appelle la séquence adénome-carcinome. Le rôle central de ces polypes adénomateux dans le développement de tumeurs intestinales devrait permettre de fournir une cible pour des actions de prévention secondaire (dépistage et extraction chirurgicale) à réduire l'incidence des tumeurs invasives.

Données épidémiologiques

Après le cancer de la prostate et du poumon chez les hommes, et du sein chez les femmes, le cancer colorectal est le plus fréquent en Belgique.

Le taux d'incidence du cancer colorectal était en 1998 respectivement de 47 et 31 pour 100.000 chez les hommes et les femmes; ce taux augmente régulièrement avec l'âge. L'incidence cumulée jusqu'à 75 ans est respectivement de 3,7% et 2,3%. Le cancer colorectal est le troisième par ordre de fréquence chez l'homme, après le cancer de la prostate et le cancer du poumon; chez la femme, le cancer colorectal vient juste après le cancer du sein.

De 1985 à 1998 les taux d'incidence du cancer colorectal n'ont pas varié de manière significative; par contre, à cause du vieillissement de la population, on peut certainement s'attendre à une augmentation du nombre de cas. Il faut signaler en outre que le taux d'incidence est plus bas en Wallonie qu'en Flandre et ce aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Ces différences régionales n'ont pas encore été expliquées. On peut chercher la cause dans une différence régionale dans la prévalence des facteurs de risque, mais il faut également tenir compte de l'influence des décès par d'autres causes.

En Europe où les taux d'incidence se situent entre 17 et 50, la Belgique se situe par rapport aux autres pays européens avec l'Allemagne, l'Autriche et les Pays-Bas parmi les pays caractérisés par des taux d'incidence les plus élevés.

Le taux de mortalité par cancer colorectal était de 31 pour 100.000 en 1997 chez les hommes et de 28 pour 100.000 chez les femmes; ce taux augmente régulièrement avec l'âge. Il faut signaler en outre comme les taux d'incidence, la mortalité est plus basse en Wallonie (et à Bruxelles) qu'en Flandre et ce aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

En 2000, par rapport aux autres pays, la Belgique se situe comme la plupart des pays européens, l'ex Russie et l'Océanie, parmi les pays caractérisés par des taux de mortalité les plus élevés.

Prévention

En matière de santé publique, la méthode la plus efficace pour éviter l'apparition d'un cancer colorectal est la prévention primaire. Dans ce cas elle consiste à diminuer l'apport en graisse dans l'alimentation et à augmenter la consommation de fruits, de légumes et de fibres alimentaires. Ces activités de prévention primaire devraient permettre de diminuer de 30 à 40 % la fréquence du cancer colorectal.

On conseillera en outre de pratiquer des activités physiques régulières et d'éviter de consommer du tabac.

La mortalité par cancer colorectal peut être réduite grâce au dépistage chez tous les hommes et femmes à partir de l'âge de 50 ans. Plusieurs tests sont disponibles pour le dépistage du cancer colorectal à savoir la recherche de sang occulte dans les selles (FOBT), la sigmoïdoscopie souple, la coloscopie et le lavement baryté en double contraste.

Des preuves directes et indirectes indiquent que tous ces tests sont efficaces, mais qu'ils sont différents en ce qui concerne leur sensibilité, spécificité, coût et sécurité.

Les preuves disponibles ne permettent pas de choisir un test plutôt que un autre car insuffisantes et pas toujours d'un niveau élevé. En outre, d'autres tests tels que la coloscopie virtuelle et le dépistage moléculaire fécal ont le potentiel pour devenir des importants tests de dépistage dans le futur.

Pour les individus à risque majoré de par leurs antécédents personnels de pathologie recto-colique (adénomes, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique) ou de par leurs antécédents familiaux (cancers recto-coliques familiaux, polypose familiale) il est recommandé une consultation de génétique oncologique pour la recherche de mutations, et une surveillance qui est fonction de leur niveau de risque.

1. Définition et classification

<i>1.1 Classification/définitions - type histologique</i>
<i>1.2 Le cancer colorectal selon la CIM (OMS)</i>
<i>1.3 Le cancer colorectal selon la CIM des maladies pour 'oncologie (ICD-O, OMS)</i>

1.1. Classification / définitions - type histologique

Le côlon et le rectum sont deux entités que l'on étudie souvent ensemble: le clinicien par exemple ne différencie pas toujours le sigmoïde du recto-sigmoïde. La classification internationale des maladies distingue par contre le côlon d'une part et le rectum d'autre part.

Des variations dans la classification des causes de décès peuvent donc être à l'origine d'une variation apparente des taux de mortalité spécifiques par organe. Dans le passé, les décès par cancer du rectum ont été plus souvent rapportés comme cancer du côlon en tant que cause initiale (plus même que les véritables cancers du côlon). Ceci entraîne donc une sous-estimation de la mortalité par cancer du rectum. De ce fait, une combinaison des cancers du côlon et du rectum donne des taux de mortalité plus exacts (2).

Plus de 90% des tumeurs du côlon et du rectum sont des adénocarcinomes et presque toutes trouvent leur origine dans un adénome bénin ou un polype (3) (4); c'est ce que l'on appelle la séquence adénome-carcinome. Une altération du matériel génétique (ADN dénaturé) provoquerait successivement des polypes, des cancers et finalement des métastases (5).

1.2. Le cancer colorectal selon la Classification Internationale des Maladies (OMS)

La Classification Internationale des Maladies (CIM, ICD en anglais) fut créée en 1893 pour le codage des causes de décès, mais elle a été utilisée aussi pour les statistiques de morbidité.

La version la plus utilisée actuellement reste encore la 9^{ème} révision de la CIM (6) même si la 10^{ème} révision (7) (8) (9) a pris effet en 1993. Ce n'est qu'à partir de 1998 que la 10^{ème} révision de la CIM a été utilisée pour le codage des causes de décès. Par contre, la CIM-9 est encore en usage chez nous notamment dans le cadre du Résumé Clinique Minimum pour le codage des données relatives aux patients hospitalisés.

La CIM est utilisée aussi pour identifier les tumeurs sur base de leur localisation (topographie). Elle a été obtenue à partir de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie deuxième version (10) (CIM-O-2, ICD-O-2 en anglais) à l'aide d'un

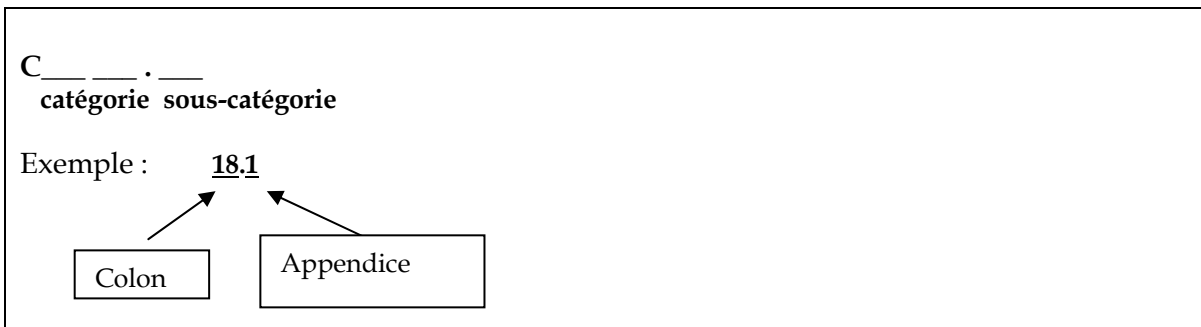
programme de conversion fourni par le IARC¹ qui permet de convertir les codes originaires ICD-O en codes CIM-10.

Nous présenterons ici les dénominations et codes des deux révisions.

1.2.1. Codes CIM-10 pour le cancer colorectal

La structure du code topographique est la suivante :

Tableau 1-1: Structure du code de localisation



Le cancer colorectal est repris dans la CIM-10 dans le chapitre des « Tumeurs » sous les catégories suivantes :

C18 Tumeur maligne du colon

Il s'agit de carcinomes de type infiltrant.

- C18.0** Cæcum, valvule iléo-cæcale
- C18.1** Appendice
- C18.2** Colon ascendant
- C18.3** Angle droit du colon
- C18.4** Colon transverse
- C18.5** Angle gauche du colon
- C18.6** Colon descendant
- C18.7** Colon sigmoïde
 Sigmoïde [colon pelvien]
 (à l'exclusion de: jonction recto-sigmoïdienne, C19)
- C18.8** Lésion à localisations contiguës* du colon
- C18.9** Colon, sans précision
 Gros intestin SAI

*- les tumeurs qui empiètent sur deux ou trois sous-catégories contiguës dans une catégorie à trois caractères et dont le point de départ ne peut être déterminé, devront être classées dans la sous-catégorie **.8** ("lésion à localisations contiguës") sauf si cette combinaison est explicitement indexée ailleurs.

¹ IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon, OMS

C19 Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne

Colon et rectum
Recto-sigmoïde (colon)

C20 Tumeur maligne du rectum

Ampoule rectale

C21 Tumeur maligne de l'anūs et du canal anal

- C21.0** Anus, sans précision (à l'exclusion de : marge et peau anale et peau périanale)
- C21.1** Canal anal, sphincter anal
- C21.2** Zone cloacale
- C21.8** Lésion à localisation contiguës du rectum, de l'anūs et du canal anal (ano-rectal, jonction ano-rectale, tumeur maligne du rectum, de l'anūs et du canal anal dont le point de départ ne peut être classé à aucune des catégories C20-C21.2)

1.2.2. Codes CIM-9 pour le cancer colorectal

Le cancer colorectal est repris dans la CIM-9 dans le chapitre des « Tumeurs » sous les catégories suivantes:

153 Tumeur maligne du colon

- 153.0** Angle droit, angle hépatique
- 153.1** Colon transverse
- 153.2** Colon descendant
- 153.3** Colon sigmoïde (à l'exclusion de: jonction recto-sigmoïdienne, 154.0)
- 153.4** Cæcum, valvule iléo-cæcale
- 153.5** Appendice
- 153.6** Colon ascendant
- 153.7** Angle gauche, angle splénique
- 153.9** Colon, sans précision

154 Tumeur maligne du rectum, de la jonction recto-sigmoïdienne et de l'anūs

- 154.0** Jonction recto-sigmoïdienne, colon et rectum
- 154.1** Rectum, ampoule rectale
- 154.2** Canal anal, sphincter anal
- 154.3** Anus sans précision
- 154.8** Cæcum, valvule iléo-cæcale

La particularité de la CIM-10 par rapport à la CIM-9 est de présenter beaucoup plus de catégories pour la grande majorité des maladies avec parfois des combinaisons de maladies constituant des nouvelles catégories. Pour le cancer colorectal, on passe de deux catégories dans la CIM-9 (153 et 154) à 4 catégories dans la CIM-10 (C18-C21).

1.3 Le cancer colorectal selon la Classification Internationale des maladies pour l'oncologie (ICD-O, OMS)

L'ICD-O est une classification qui est utilisée depuis presque 30 ans (première édition en 1976), surtout par les registres du cancer et par les laboratoires d'anatomopathologie, comme outil standard pour le codage des tumeurs.

On est aujourd'hui à la troisième version ICD-O-3, qui a été publiée en 2000 (11).

L'ICD-O est une double classification qui prévoit des systèmes de codage à la fois pour la localisation (topographie) et l'histologie (morphologie).

La code de topographie décrit la localisation d'origine du cancer et a la même structure que la CIM-10 (tableau 2-3).

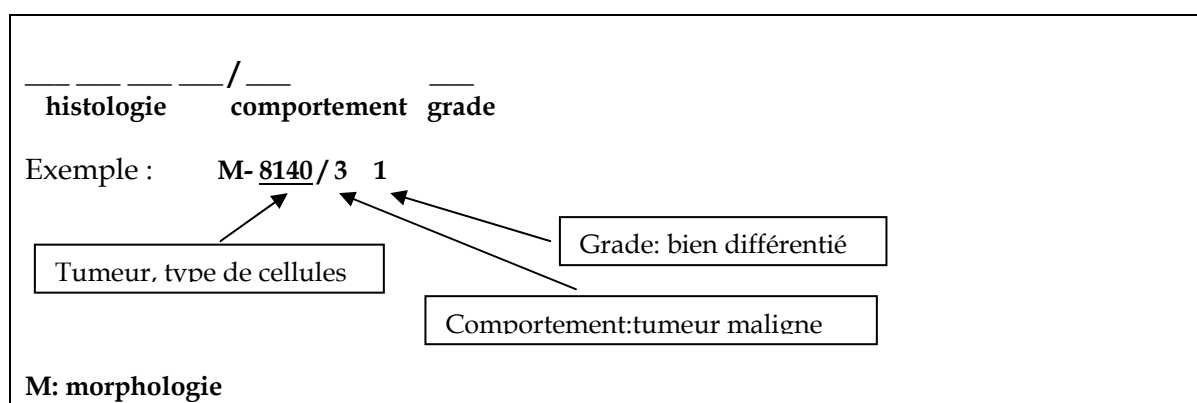
Le code de morphologie décrit les caractéristiques intrinsèques du cancer y compris le type de cellules (histologie), son comportement et son grade.

Il s'agit d'un code composé de 5 chiffres compris entre M-80000/0 et M-9989/3. Les 4 premiers chiffres indiquent le type histologique. Le cinquième chiffre après le «slash» est le code de comportement² qui indique si une tumeur est bénigne, maligne, in situ ou de nature imprécise.

Un chiffre supplémentaire indique la différenciation de la tumeur (grade).

La structure du code morphologique est la suivante :

Tableau 1-2: Structure du code de morphologie



² Code de comportement de la tumeur (11)

- /0 bénigne
- /1 incertain entre maligne et bénigne
- /2 cancer in situ
- /3 maligne, localisation primaire
- /6* maligne, localisation métastatique (localisation secondaire)
- /9* maligne, incertain si primaire ou métastatique

* pas utilisés dans les registres du cancer

La structure d'un code ICD-O complet est la suivante :

Tableau 1-3: Structure complète du code ICD-O

<p><i>Terme diagnostique</i> Cancer du colon transversum</p> <p>C18.4 M-8001/3 3</p>

2. Facteurs de risque³

2.1 Facteurs acquis de risque élevé de cancer colorectal
2.2 Facteurs exogènes (modifiables)

Mode de développement : séquence adénome-carcinome

D'après cette hypothèse étiologique, formulée il y a quelques décennies déjà par Morson et étudiée ensuite par Hill (3), une certaine prédisposition génétique (adenoma prone mucosa) combinée avec des facteurs environnementaux (alimentation) sont responsables de la formation d'adénomes ou de polypes dans la muqueuse intestinale saine. Sous l'influence d'autres facteurs environnementaux (alimentation et métabolites de l'acide cholique) ces polypes peuvent se développer et former ultérieurement des zones de dysplasie débutante. Cette activité dysplasique peut être stimulée par d'autres facteurs (métabolites de l'acide cholique et facteurs hormonaux) pour entraîner finalement la formation d'un carcinome. Ce processus s'étendrait sur plusieurs années.

L'influence de facteurs environnementaux, principalement alimentaires, ainsi que le rôle central des polypes adénomateux dans le développement de tumeurs intestinales, devrait permettre de fournir une cible pour des actions de prévention primaire et secondaire visant à réduire l'incidence des tumeurs invasives.

2.1. Facteurs acquis de risque élevé de cancer colorectal

2.1.1. Facteurs génétiques

Jusqu'à 25 % des patients atteints de cancer colorectal présentent une histoire familiale de la maladie, suggérant une prédisposition héréditaire. Quelques affections héréditaires bien définies, à caractère autosome dominant, entraînent un risque plus élevé de développer un néoplasme au niveau intestinal:

- La Polypose Adénomateuse Familiale (5) (12) et
- Plusieurs syndromes de Cancer Colorectal Héréditaire Non-Polypeux.

La Polypose Adénomateuse Familiale est rare, moins de 5% de toutes les tumeurs colorectales sont dues à cette affection (13), mais le risque de dégénérescence maligne est très élevé: presque tous les patients développent un cancer avant l'âge de 40 ans.

constitue
D'habitude le cancer colorectal se manifeste à un âge avancé, mais en cas d'affection héréditaire, on l'observe chez des sujets beaucoup plus jeunes (14). Ce groupe à risque doit donc être suivi de très près. Dans les familles à Cancer Colorectal Héréditaire Non-

³ Ce chapitre n'a pas été actualisé: il correspond dans presque son entièreté à la publication « Cancer Colorectal » publiée en 1999 par le CROSP dont ce rapport constitue l'actualisation

Polypeux, on note également une incidence plus élevée d'autres cancers primaires tels que de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre (5) (14) (4). Des proches au premier degré de patients atteints de cancer colorectal ou de polypes adénomateux du côlon ou rectum intestinaux auraient également un risque accru de développer une tumeur maligne au niveau du côlon (4) (5) (12) (14) (15).

2.1.2. *Présence d'autres affections*

Les personnes atteintes de maladies intestinales inflammatoires (colite ulcéreuse et maladie de Crohn) présentent un risque accru de développer des tumeurs intestinales: ces patients présentent un risque de 8 à 30 fois plus élevé de développer un cancer précoce du côlon ou du rectum (4), a fortiori lorsque l'intestin est entièrement atteint et que l'affection est chronique (5) (12) (14).

La colite ulcéreuse par exemple, augmente le risque de cancer du côlon: il est de 4 à 5% après 18 années de maladie et le risque de cancer est en relation directe avec l'ampleur de l'affection.

2.2. **Facteurs exogènes (modifiables)**

Le tableau 2-1 énumère les facteurs de risque et de protection, en les classant par degré de certitude, basée sur un jugement de qualité de différentes études et leur concordance.

Tableau 2-1 Alimentation et cancer colorectal: facteurs de risque et de protection, par niveau de certitude ("evidence")

Niveau de certitude	Risque diminué	Pas de relation	Risque accru
Probable	Activité physique Légumes		Viande rouge Alcool
Possible	Fibres alimentaires (=polysaccharides autres que l'amidon) Amidon Caroténoïdes	Calcium Sélénium Poisson	Masse corporelle élevée Taille adulte plus élevée Repas fréquents Sucre Graisses totales Graisse saturée / animale Viande préparée / Viande fort cuite Oeufs Tabac
Insuffisant	Amidons non digestibles Vitamine C, D, E Pholates Méthionine Céréales Café		Fer

2.2.1. *Habitudes alimentaires*

Bien que toutes les études épidémiologiques n'aboutissent pas à des conclusions identiques, on peut conclure que l'absorption accrue de graisses (principalement d'origine animale ou de type saturé) et de viande rouge augmente le risque de cancer colorectal, tandis que les fibres (légumes et fruits), la viande blanche (poisson et volaille), le calcium, la vitamine D et l'acide folique auraient un effet protecteur pour les deux sexes (3) (5) (15) (16-18). Il est difficile d'évaluer quels aliments et/ou micronutriments jouent un rôle et quels sont les mécanismes de base qui sont à l'origine de ces tumeurs.

L'étude de la prévalence du cancer colorectal dans certains groupes de population (parmi les migrants, notamment) et les analyses de l'évolution au cours du temps ont contribué au développement d'hypothèses étiologiques, surtout en ce qui concerne les habitudes alimentaires (3) (17). Dans un même pays, on observe des différences d'incidence entre différents groupes religieux ou ethniques, dues probablement à des habitudes de vie différentes (Etats Unis, Inde, Israël et Singapour). Certaines études ont montré chez les migrants venant de pays à faible incidence (Japon, Pologne), une incidence plus élevée que dans le pays d'origine et proche de celle du pays d'accueil (Etats Unis, Australie), ceci dès la première génération (4). On a même observé une variation plus rapide de l'incidence dans des populations ayant adopté à bref délai les modes de vie occidentales, comme ce fut le cas pour certaines villes en Amérique du Sud et à Hongkong. Ce phénomène était d'ailleurs nettement plus prononcé dans les classes socio-économiques les plus élevées.

Une enquête spécifique sur les habitudes alimentaires à été organisé par l'ISP en Belgique en 2004. Néanmoins l'enquête de santé a investigué quelques paramètres comme la prise régulière des repas la consommation de légumes, des fruits frais, de pain gris et poisson, ainsi que la consommation relative de graisses et fibres.

Dans le tableau 2-2 sont présentés les résultats pour la consommation de certains aliments.

Tableau 2-2 Prévalence de quelques habitudes alimentaires en Belgique et Régions, Enquête de Santé par Interview 2004

	Région flamande	Région bruxelloise	Région wallonne	Belgique
Consommation, dans les quantités recommandées				
Légumes	85,9%	79,1%	83,9%	84,5%
Pain gris	63,6%	40,7%	35,4%	52,2%
Poisson	66,0%	67,0%	54,9%	62,5%
Fruits	59,9%	63,0%	54,4%	58,4%
Diminution de consommation de matières grasses	31,8%	31,6%	33,8%	32,4%
Augmentation de consommation de fibres	20,4%	22,2%	21,7%	21,0%

2.2.2. *Alcool*

Plusieurs études ont montré un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon, identique pour les hommes et pour les femmes. Une étude a démontré que les buveurs journaliers de bière auraient un risque accru de cancer du côlon (OR = 1,4) par rapport aux abstinents (4). Tuyns A.J. a également montré, dans une étude cas-contrôle belge, une relation dose-effet positive entre la consommation de bière et le cancer du côlon (19).

2.2.3. *Tabac*

On a observé une association indépendante entre la présence de grands adénomes intestinaux et le fait d'avoir fumé durant au moins 20 ans. Le risque de développer un adénome intestinal chez un gros fumeur à l'âge de 30 ans est comparable au risque associé à une anamnèse familiale de cancer colorectal (RR = 1,9). La période de latence avant l'apparition d'un cancer colorectal est de 35 ans au moins; ceci explique que le lien entre le fait de fumer et un cancer colorectal n'ait parfois pas été établi, à cause du délai très long entre l'exposition au tabac et le développement de la tumeur intestinale cancéreuse. Il est possible aussi que le cancer colorectal soit diagnostiqué moins fréquemment chez les fumeurs parce que ceux-ci sont moins attentifs à leur santé et consultent moins (20).

2.2.4. *Activité physique*

Il est possible que l'effet protecteur de l'activité physique surpasse l'effet défavorable d'une alimentation trop riche (5). Les personnes ne pratiquant aucune forme de sport présentent un risque accru de cancer du côlon et du rectum, risque qui sera d'autant plus élevé s'il est associé à une surcharge pondérale (4).

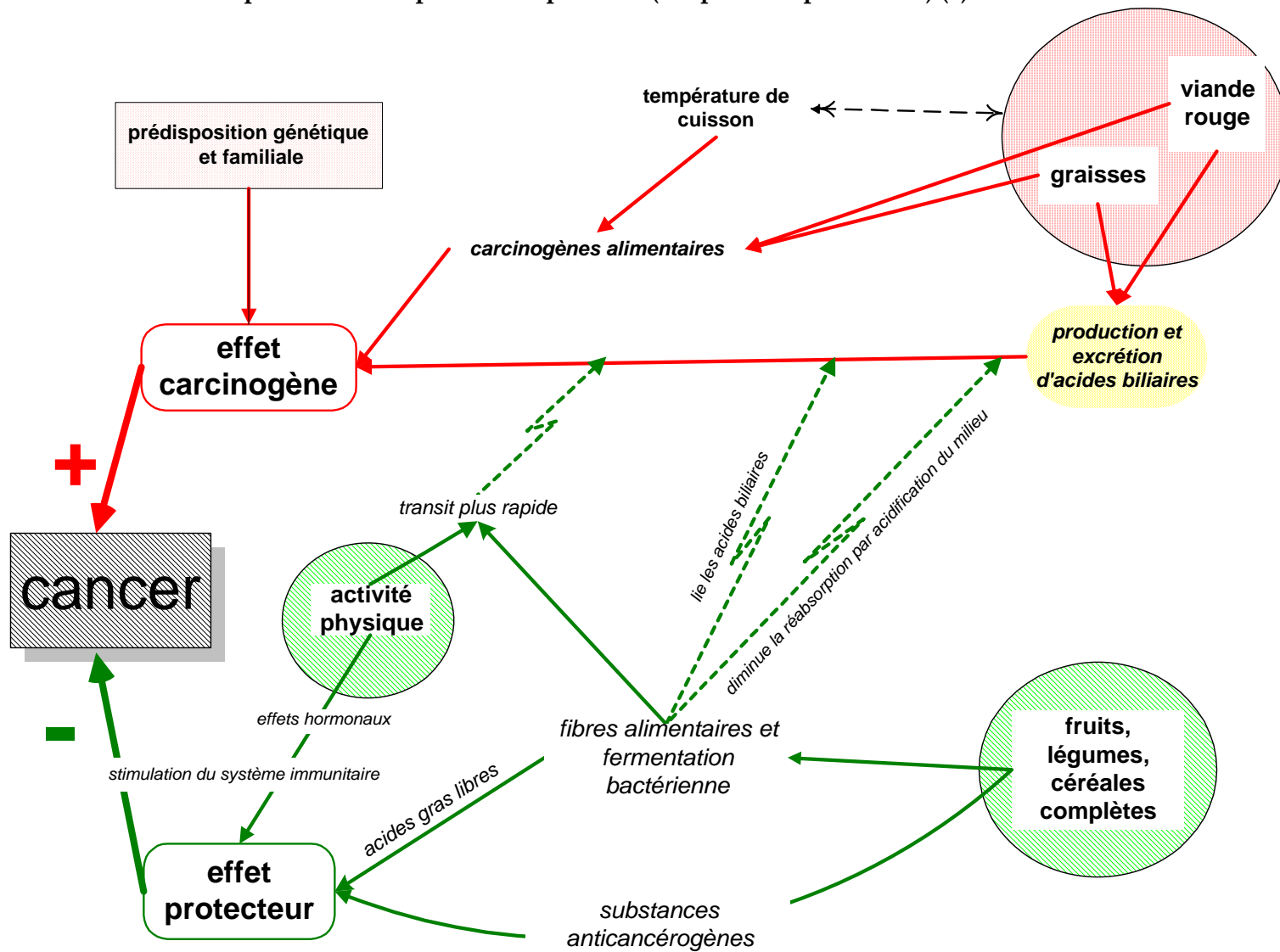
2.2.5. *Autres facteurs*

L'âge constitue certainement un facteur de risque important : le risque augmente rapidement entre 50 et 70 ans (12).

Le type histologique ainsi que la taille de l'adénome sont également des facteurs de risque en matière de dégénérescence cancéreuse, tandis que le nombre d'adénomes est de moindre importance (14) (21) (22).

On a observé un risque réduit de moitié chez des hommes et des femmes ayant une anamnèse d'utilisation régulière et prolongée de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (comme aspirine, ibuprofène, piroxicam,...) (16) (4).

Figure 2-1: Présentation schématique de l'interaction des principaux déterminants et facteurs de risque pour le cancer colorectal, avec indication de possibilités de prévention primaire (simplifié d'après Potter) (4)



3. Données épidémiologiques

<i>3.1 Les sources de données en Belgique</i>
<i>3.2 Mortalité</i>
<i>3.3 Comparaisons internationales</i>
<i>3.4 Incidence</i>
<i>3.5 Comparaisons internationales</i>

3.1 Les sources de données en Belgique

Les données disponibles sur le cancer colorectal en Belgique proviennent de différentes sources:

- Direction Générale de la Statistique (anciennement Institut National de Statistique)
- Institut National Assurance Maladie Invalidité (INAMI)
- Enquêtes de santé par interview (1997, 2001, 2004)
- Agence Intermutualiste (IMA)
- Réseau des médecins généralistes: Médecins Vigies
- Registre National du Cancer (RNC)
- Registre du Cancer de la Région flamande (VKR)⁴
- Registre du Cancer de la province du Limbourg (LIKAR)
- Registre du Cancer de la province d'Anvers (AKR)

Vous trouverez en annexe 1 les adresses des sources mentionnées ci-dessus.

3.2 Mortalité: données belges

La dernière révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) est d'application pour les statistiques de décès en Belgique depuis 1998. Les nouveaux codes pour le cancer colorectal sont les C18-C21 (voir chapitre 1).

Même avec la meilleure certification et un contrôle de qualité très strict du codage et de la saisie de données, la mortalité par cancer colorectal ne donnera qu'une mesure plus ou moins exacte de l'importance du problème. Si par exemple, une personne est atteinte d'un cancer et meurt entre-temps d'une autre cause, ce cancer ne sera pas enregistré comme cause de décès. On peut espérer toutefois une amélioration dans ce domaine par

⁴ Vlaams Kankerregistratienetwerk

l'introduction à partir de 1998 du nouveau certificat de décès et de la dernière révision de la classification internationale des maladies ICD-10 en Belgique.

Les analyses de mortalité qui suivent proviennent de SPMA (Standardized Procedures for Mortality Analysis). Cette application a été conçue au niveau de l'Institut Scientifique de Santé Publique au début des années 1990 et permet d'analyser les données des statistiques vitales annuelles en Belgique⁵. Les données proviennent de la Direction Générale de la Statistique⁶. Actuellement les données sont disponibles pour les années 1987 à 1997 (pour l'ensemble du pays).

La Communauté flamande dispose de données plus récentes en ce qui concerne les décès de personnes ayant résidé en Région flamande. Grâce à ce registre, les données de mortalité sont disponibles, pour la Flandre, jusqu'en 2003⁷.

Des données de mortalité plus récentes (jusqu'à 2004) sont également disponibles pour la Région de Bruxelles-Capitale⁸.

La Communauté française a fourni directement à l'ISP pour la réalisation de ce rapport les données pour les années 1998 et 1999.

Si l'on constate des différences dans la mortalité par cancer colorectal entre différentes populations, elles ne peuvent être expliquées uniquement par une différence dans les taux d'incidence spécifiques par âge, et dans la prévalence de facteurs de risque spécifiques. Il faut également tenir compte de la mortalité par d'autres causes. Ces problèmes deviennent plus importants dans la mesure où l'âge au moment du décès est plus avancé, et la probabilité de comorbidité plus grande. Ainsi par exemple, une population où la mortalité cardio-vasculaire est plus élevée, aura, à incidence égale, une mortalité par cancer colorectal plus basse.

A cause de l'obligation de respecter l'anonymat en ce qui concerne tant le Registre du Cancer (RNC) que la certification des causes de décès, il n'est pas possible de lier les données individuelles (linking) des deux registres. Il n'est pas possible donc d'intégrer les certificats de décès comme source supplémentaire d'information dans le cadre du RNC (survie) et d'étudier la validité des deux systèmes (certificat de décès et RNC).

3.2.1.1 Belgique

- Taux de mortalité

En 1997, 11.855 **femmes** sont décédées à cause d'un cancer. Parmi ces décès, le cancer colorectal est le plus fréquent après le cancer du sein. Il représente **1.627** décès, soit :

- un taux brut de mortalité de **31/100.000** et

⁵ Depuis l'année 2002, cette application est disponible sur le site : <http://www.iph.fgov.be/spma>

⁶ Anciennement Institut National de Statistique

⁷ Les résultats des analyses sont disponibles sur le site de la Communauté flamande à l'adresse suivante : <http://www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren/>

⁸ Observatoire de la Santé et du Social, Bruxelles.

- un taux de mortalité standardisé pour l'âge (avec la population européenne comme référence) de **18/100.000**.

En 1997, 16.088 **hommes** sont décédés à cause d'un cancer. Le cancer colorectal est le cancer le plus fréquent après le cancer du poumon et le cancer de la prostate. Il représente **1.532** décès, soit :

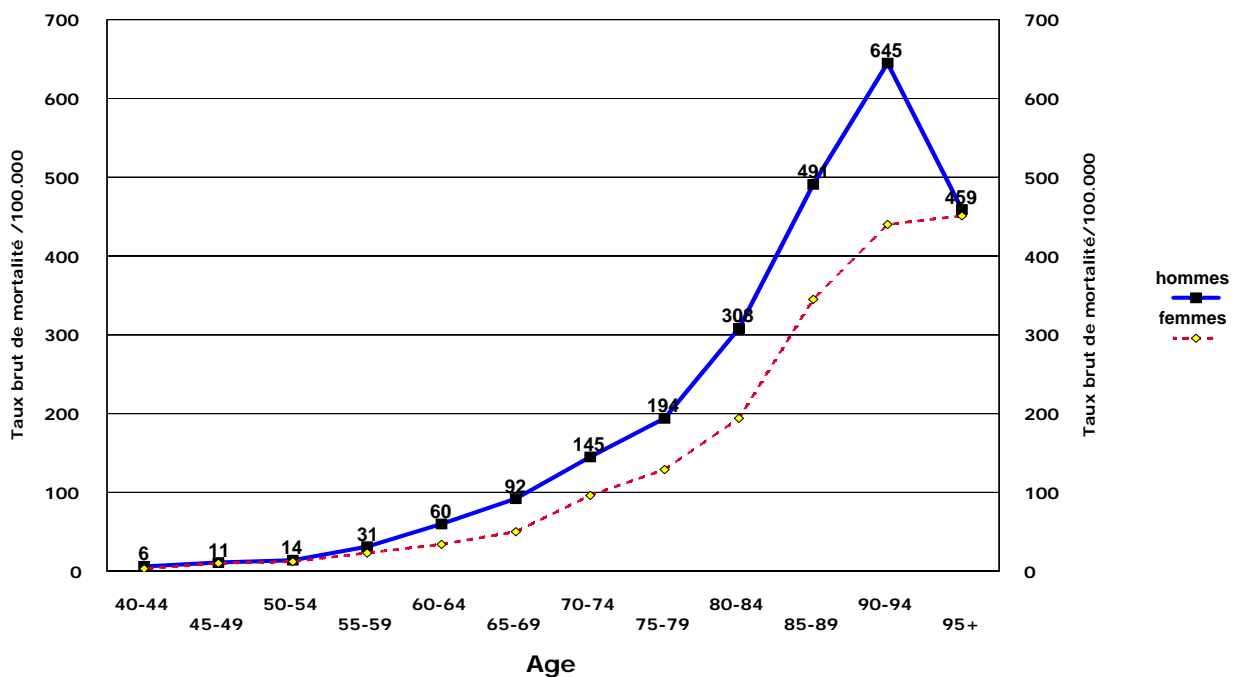
- un taux brut de mortalité de **31/100.000** et
- un taux de mortalité standardisé pour l'âge (avec la population européenne comme référence) de **28/100.000**.

- Distribution selon l'âge et le sexe

La figure 3-1 illustre les taux de mortalité spécifiques par groupe d'âge et par sexe pour l'année 1997. Les décès dus au cancer colorectal augmentent progressivement avec l'âge; ils sont plus nombreux à partir de 50 ans: plus de 96% des personnes décédées en 1997 suite à une tumeur colorectale étaient âgés de plus de 50 ans.

Le rapport hommes/femmes, calculé sur base les taux de mortalité standardisés pour l'âge (avec la population européenne comme référence), est de 1,5 pour l'ensemble des deux localisations.

Figure 3-1: Taux brut de mortalité par cancer colorectal (/100.000), par âge et sexe, Belgique, 1997.



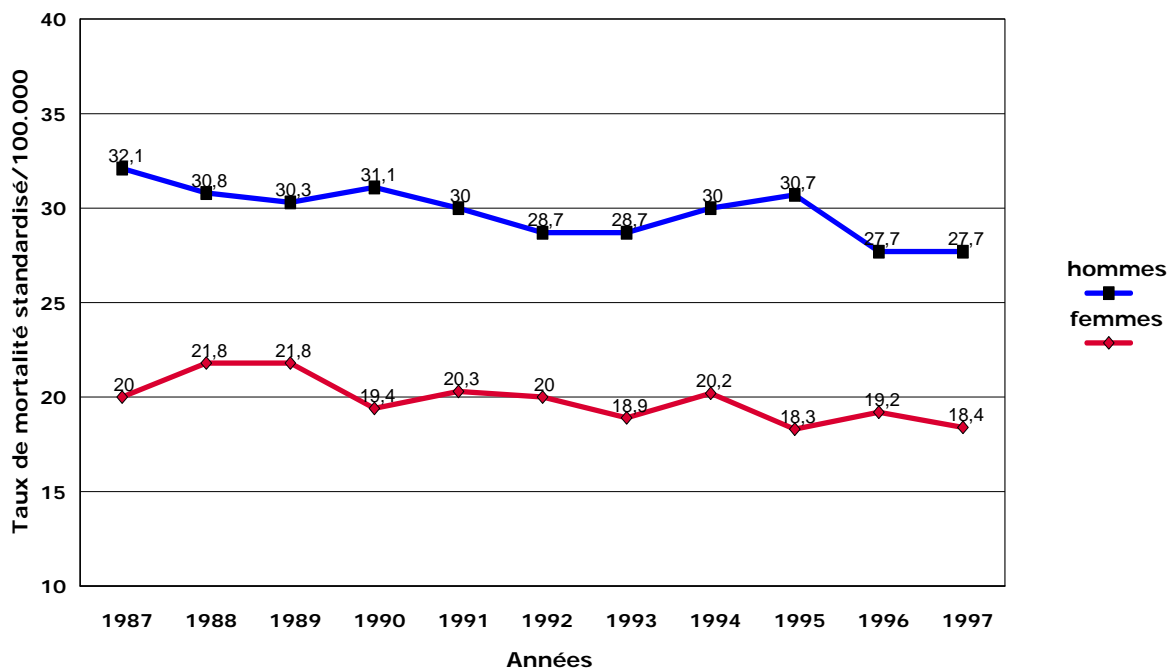
Source: SPMA

- Tendances

La mortalité par cancer colorectal entre 1987 et 1997, après standardisation pour l'âge, reste stable pour les femmes et montre une légère diminution pour les hommes.

La figure 3-2 montre l'évolution des taux spécifiques de mortalité standardisés pour l'âge pour les deux sexes pour la période 1987-1997.

Figure 3-2: Mortalité par cancer colorectal: évolution des taux de mortalité standardisés pour l'âge (/100.000) (pop. européenne), par sexe, Belgique, 1987-1997.



Source: SPMA

- Ratio proportionnel de mortalité⁹

En 1997, le ratio proportionnel de mortalité atteint 3% en Belgique pour la population totale (tous âges confondus).

Pour le groupe d'âge de 45 à 64 ans il dépasse 3,5% et même 4,5% en Région Flamande. Fait remarquable, le ratio proportionnel de mortalité chez les femmes dépasse de loin le ratio masculin dans ce groupe d'âge: en Région Flamande ce ratio dépasse les 5%.

⁹ Le ratio proportionnel de mortalité est le rapport entre le nombre de décès dus à une cause spécifique et le nombre total de décès, exprimé en pourcentage.

Tableau 3-1 Ratio proportionnel de mortalité (%) par cancer colorectal par sexe, âge et région, Belgique, 1997

Région	Hommes			Femmes		
	45-64 ans	65 + ans	tous âges	45-64 ans	65 + ans	tous âges
Flamande	4,2	3,4	3,4	5,1	3,3	3,4
Wallonne	2,2	2,7	2,4	3,8	2,8	2,8
Bruxelles	2,6	2,4	2,4	3,2	3,0	3,0
Belgique	3,3	3,0	2,9	4,4	3,1	3,1

Dans la population générale, en ce qui concerne les décès dus aux cancers, le cancer colorectal occupe la deuxième place: il est responsable du 11% de la totalité des décès dus aux cancers, contre 24% pour le cancer du poumon (CIM-9 162).

- Années potentielles de vie perdues et espérance de vie

En 1997, le nombre d'années potentielles de vie perdues¹⁰ (APVP) à cause du cancer colorectal s'élevait à **166** pour 100.000. A titre d'exemple ce même taux est trois fois inférieur que celui du cancer du poumon (APVP = 525), qui occupe la première place dans la liste des cancers les plus meurtriers.

Sur base de cet indicateur, le cancer colorectal représente la neuvième cause de décès pour les deux sexes. La première place est occupée chez les hommes par les maladies cardiaques ischémiques et chez les femmes par le cancer du sein.

L'espérance de vie à la naissance pour la population totale passerait de 77,4 à 77,7 ans si le cancer colorectal était complètement éliminé comme cause de décès. Cela se traduirait par un gain de **0,33** années dans l'espérance de vie.

3.2.1.2. Flandre et Bruxelles

Des données de mortalité sont disponibles jusqu'à l'année 2003 pour la Flandre¹¹ et jusqu'à l'année 2004 pour Bruxelles¹².

Flandre (2003)

- ❖ 1.708 décès
- ❖ 28,5/100.000 taux brut de mortalité
- ❖ 18,8/100.000 taux de mortalité standardisé pour l'âge, population européenne

¹⁰ de 1 an à 74 ans

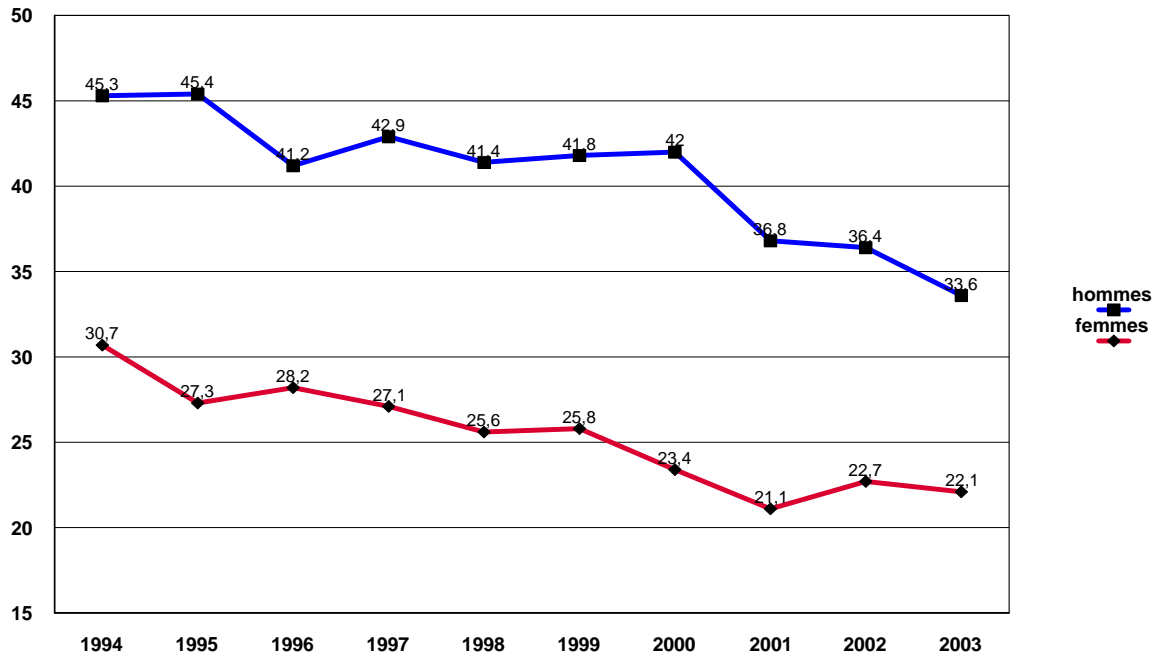
¹¹ Les données de mortalité pour la Flandre sont disponibles sur le site de la communauté flamande à l'adresse <http://www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren/>

¹² Les données pour Bruxelles ont été fournies par l'Observatoire de la Santé de Bruxelles-Capitale

- ❖ 97% des décès surviennent chez des personnes de plus de 50 ans.

En figure 3-3 on peut apprécier une tendance à la baisse de la mortalité par cancer colorectal en Flandre sur une période de 10 ans tant pour les hommes que pour les femmes.

Figure 3-3: Mortalité par cancer colorectal: évolution des taux de mortalité standardisés (/100.000) (pop. Flandre 2000), par sexe, Flandre, 1994-2003



Bruxelles (2004)

- ❖ 250 décès
- ❖ 25/100.000 taux brut de mortalité
- ❖ 17/100.000 taux de mortalité standardisé pour l'âge, population européenne
- ❖ 97% des décès surviennent chez des personnes de plus de 50 ans.

3.2.1.3 Comparaisons régionales

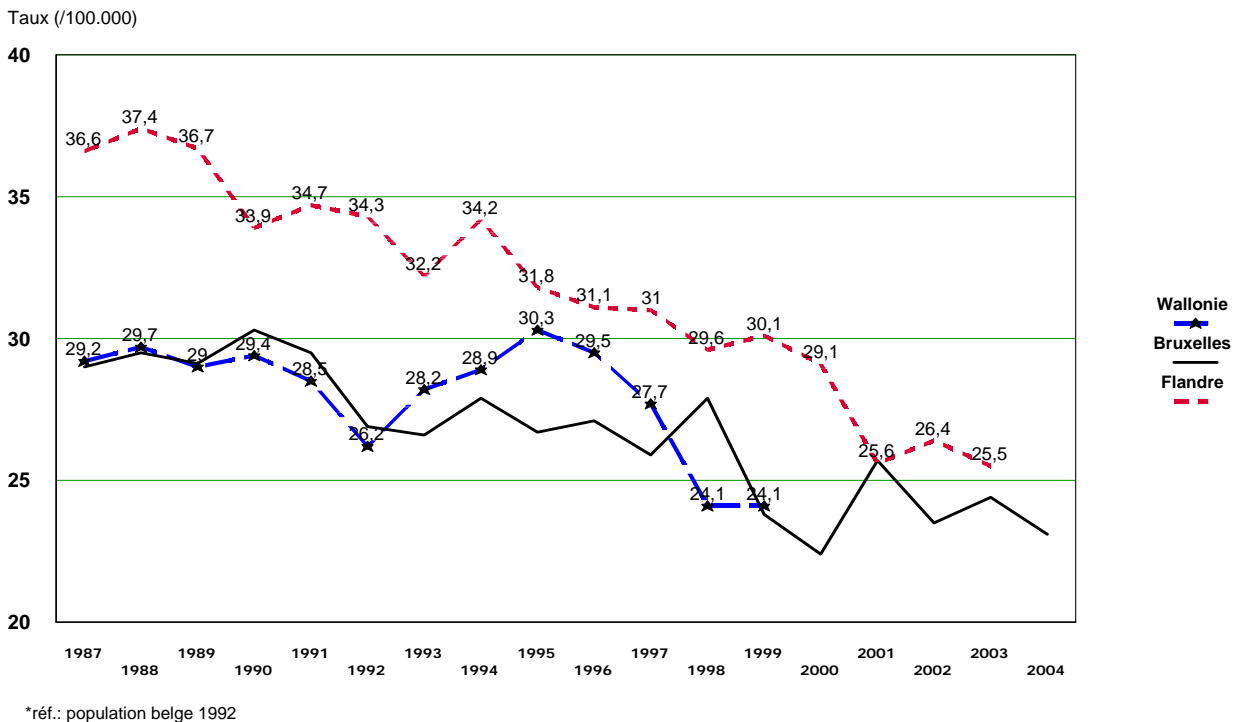
Les données ont été standardisées pour l'âge par la méthode directe en utilisant la population belge totale de l'année 1992 comme référence.

Après cette standardisation, le taux de mortalité est plus élevé en Région flamande par rapport à la Région wallonne et à la Région de Bruxelles-Capitale et ce, pendant les premières dix années considérées (figure 3-4).

On observe toutefois au fil du temps une diminution spectaculaire de la mortalité en Région flamande ; ce dernier s'aligne sur celui de la Région bruxelloise. Par rapport à l'année 1988 on observe en 2003 une réduction de la mortalité de 32%.

En Région bruxelloise la tendance est également à la baisse (31% de diminution). Une diminution du taux est observée en Région wallonne entre 1987 et 1999.

Figure 3-4: Taux de mortalité standardisés* pour l'âge, cancer colorectal, par région et par année, Belgique, 1987-2004.



En conclusion, depuis la fin des années 80 en Belgique la mortalité par cancer colorectal est à la baisse et la différence entre les régions tend à s'estomper.

Pour l'analyse comparative entre les arrondissements les taux de mortalité ont été standardisés par la méthode indirecte qui donne des ratios standardisés de mortalité (SMR). Un SMR égal, supérieur ou inférieur à 100 signifie que la mortalité au niveau de l'arrondissement est respectivement la même, supérieure ou inférieure à celle observée au niveau national.

On peut noter (voir figure 3-5) que la mortalité par cancer colorectal est en général plus faible dans le sud du pays. Néanmoins seul trois arrondissements, un arrondissement flamand (Kortrijk) et deux wallons (Marche en Famenne et Bastogne), ont un SMR significativement différent de la moyenne nationale (voir tableau 3-2).

Figure 3-5: Ratio Standardisé de Mortalité par cancer colorectal per arrondissement, population totale, Belgique 1997

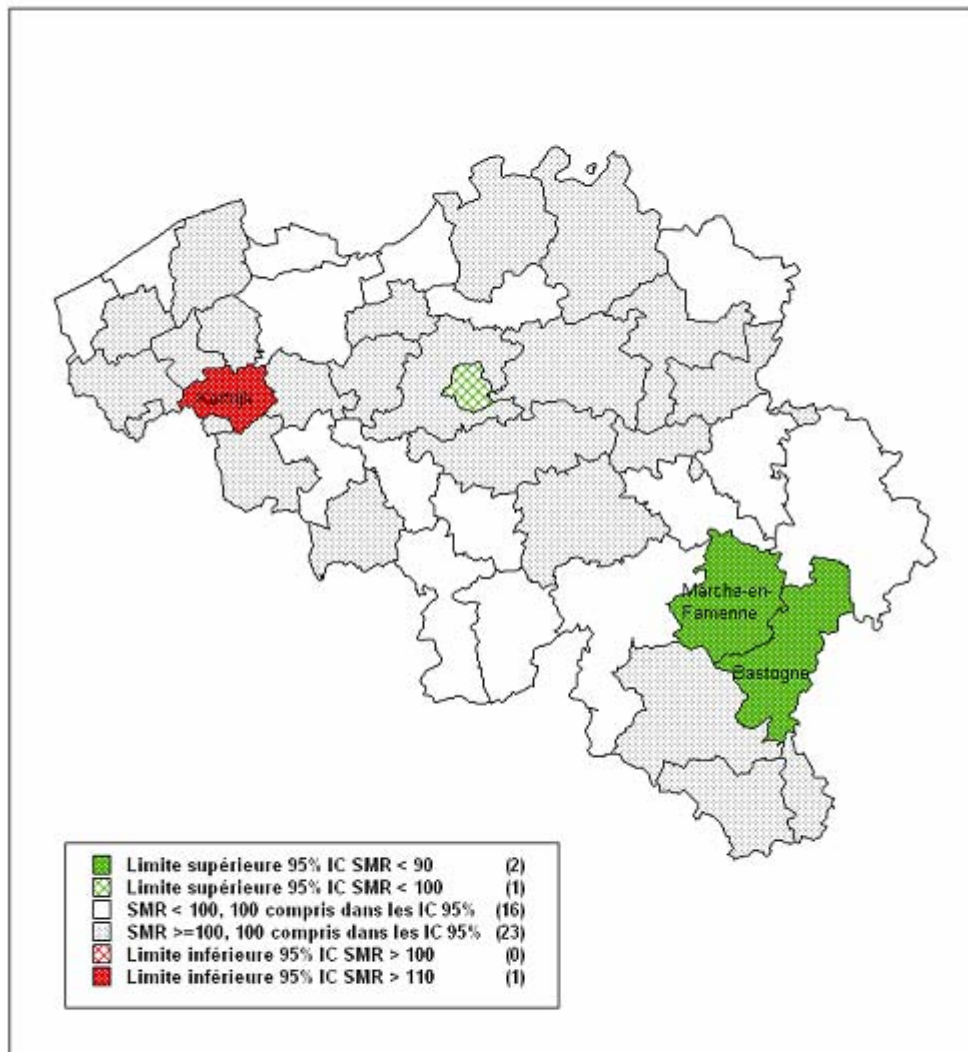


Tableau 3-2: Taux standardisé de mortalité par cancer colorectal 1997: arrondissements avec un taux significativement différent de la moyenne nationale

	Arrondissements	Hommes	Femmes	Population totale
Plus élevé				
	Kortrijk	144,9	NS	NS
Moins élevé				
	Bastogne	18,2	NS	NS
	Marche en Famenne	29	NS	NS

On peut dire que la mortalité est en général plus élevée en Flandre qu'en Wallonie et à Bruxelles.

Ces différences régionales n'ont pas encore été expliquées. On peut chercher la cause dans une différence régionale en ce qui concerne la prévalence des facteurs de risque. Il faut toutefois tenir compte de l'influence des décès par d'autres causes et vérifier l'hypothèse qu'en Wallonie des personnes plus jeunes et peut-être à risque plus élevé de cancer colorectal décèderaient plus par maladie cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire (ceci pourrait expliquer une partie du déficit en ce qui concerne la mortalité par cancer colorectal en Wallonie).

3.3. Mortalité: données internationales

Les données internationales mentionnées dans ce chapitre proviennent de GLOBOCAN 2000 de l'OMS (23). GLOBOCAN 2000 présente des estimations de mortalité et d'incidence du cancer pour l'année 2000.

Les chiffres mentionnés par GLOBOCAN ne sont en fait pas ceux de l'année 2000, mais les données les plus récentes disponibles pour chacun des pays ; ces données remontent donc parfois à 3-5 ans plus tôt.

Bien que ces évaluations soient basées sur les données les plus récentes rassemblées par l'IARC (International Agency for Research on Cancer), des données plus récentes pourraient en fait être fournies directement par les registres nationaux du cancer. En outre, étant donné que GLOBOCAN accroît constamment les sources d'information, les évaluations peuvent ne pas être véritablement comparables dans le temps. La prudence s'impose quand on compare ces estimations à celles publiées plus tôt. Les différences observées peuvent être le résultat d'un changement de la méthodologie et ne devraient pas être interprétées comme un effet de tendance au cours du temps.

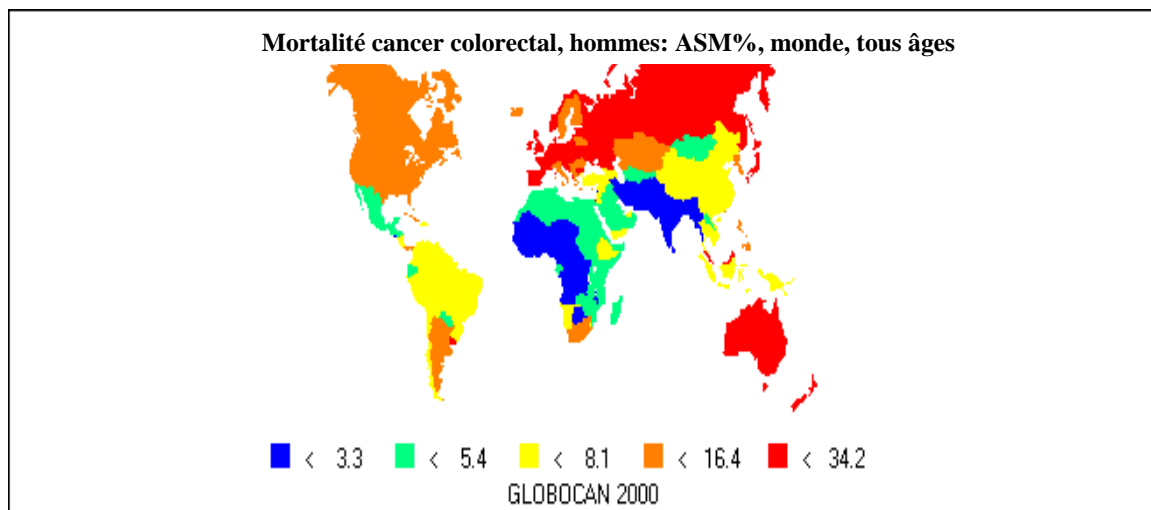
Les taux de mortalité standardisés pour l'âge (avec la population mondiale comme référence) en Belgique estimés par GLOBOCAN étaient en 2000 de 18,2/100.000 pour les hommes et 14,4/100.000 pour les femmes¹³. Cette estimation est en fait basée sur les données de l'année 1994. Par rapport aux autres pays, la Belgique se situe comme la

¹³ A titre comparatif les taux de mortalité standardisés pour l'âge (pop. mondiale comme référence) obtenues par SPMA pour l'année 1997 étaient 17,5/100.000 pour les hommes et 11,5/100.000 pour les femmes.

plupart des pays européens, mais aussi l'ex Russie et l'Océanie, parmi les pays caractérisés par des taux de mortalité les plus élevés (Figure 3-6).

On observe des taux de mortalité élevés pour les deux sexes dans les pays occidentaux; la mortalité par cancer colorectal y est en général plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Figure 3-6). Bien que la mortalité la plus élevée ($> 20/100.000$) chez les hommes soit enregistrée en Europe, on relève des taux relativement faibles par exemple en Grèce, Roumanie, Islande et Finlande ($<15/100.000$). Cette remarque est valable également pour les femmes, mais les taux de mortalité sont en général plus faibles.

Figure 3-6: Taux de mortalité standardisés pour l'âge (Population mondiale de référence), estimés dans tous les pays du monde, cancer colorectal, Globocan 2000 (23).



L'évolution en Europe depuis les années cinquante se caractérise par une grande variation des taux de mortalité.

Dans un premier groupe de pays tels que le Royaume-Uni, la Suisse, le Danemark, la Belgique, les Pays-Bas, la France et la Suède, la mortalité par tumeurs colorectales était élevée; dans ces pays les taux de mortalité standardisés pour l'âge sont soit restés stables ou ont diminué.

D'autre part, dans la plupart des pays de l'Europe Méditerranéenne et Orientale, on observait il y a trente ans des taux de mortalité relativement faibles ($<15/100.000$); ces pays connaissent par la suite un accroissement notable, surtout chez les hommes. Actuellement, les différences entre les pays européens se sont estompées, et tendent vers des moyennes plus élevées: $18-25/100.000$ chez les hommes et $13-20/100.000$ chez les femmes (24) (25).

Aux Pays-Bas les taux standardisés de mortalité par cancer colorectal ont augmenté au cours de la période 1950-1990: une augmentation de 61% ($0,2/100.000$ par an) chez les hommes et de 37% ($0,1/100.000$ par an) chez les femmes (24). Ces variations du taux de mortalité dans le temps sont peut-être dues à des différences dans la codification des causes de décès, alors que les différences internationales résultent plutôt de variations dans les habitudes de vie des populations étudiées.

Aux Etats-Unis, le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par cancer pour les deux sexes (20) (16) (26). Les femmes de plus de 65 ans présentent depuis une vingtaine d'années un risque de mortalité par cancer colorectal comparable à celui du cancer du sein (16). Les taux de mortalité en Amérique du Nord au cours de la seconde moitié des années quatre-vingt varient autour des 18/100.000 chez les hommes et 12-13/100.000 chez les femmes. Des valeurs élevées ont également été observées en Uruguay et en Argentine, pour les deux sexes (27).

Néanmoins ces valeurs demeurent inférieures à celle observées en Europe. Très peu d'études ont porté sur cette différence de mortalité entre les Etats-Unis et l'Europe ; on ne peut donc pas tirer de conclusions à ce sujet mais seulement formuler des hypothèses. Plusieurs facteurs, tel que les habitudes alimentaires, des facteurs environnementaux et de style de vie semblent être associés au cancer colorectal, mais l'impact de ces facteurs sur le risque ou la protection ont un poids faible et les résultats des études sont parfois contradictoires. La réduction d'incidence et de mortalité aux Etats-Unis indique qu'une intervention comme la prévention secondaire (dépistage) peut entraîner un changement de tendance, bien plus important que l'effet lié aux facteurs de risque (28). Une meilleure survie aux Etats-Unis par rapport à quelques pays européens a été aussi évoquée comme explication des différences observées en matière de mortalité (29) (30) (31).

3.4 Incidence: données belges

Les données sur l'incidence du cancer colorectal au niveau national proviennent en Belgique du Registre National du Cancer (RNC- NKR)¹⁴.

D'autres registres existent également, soit basés sur les données enregistrées dans les hôpitaux (AKR), soit basés sur les résultats des laboratoires d'anatomopathologie (LIKAR). Même s'ils sont plus complets, mieux contrôlés et enregistrent davantage d'informations, ces registres présentent l'inconvénient de ne fournir des données que sur un groupe sélectionné de patients.

Le Registre National du Cancer (**RNC**), une section de l'Oeuvre Belge du Cancer, est une institution créée en 1983 et qui collecte depuis cette date des données sur les nouveaux cas de cancer. C'est le seul registre à fournir une estimation de l'incidence de toutes les localisations cancéreuses. De plus, il s'agit du seul enregistrement du cancer prenant en compte l'ensemble de la population de la Belgique.

Contrairement aux registres du cancer en milieu hospitalier pour lesquels la population de référence n'est pas connue, le RNC enregistre tous les nouveaux cas dans une zone géographique bien déterminée.

¹⁴ <http://www.registreducancer.be>

Les informations suivantes sont recueillies de manière anonyme :

- âge
- sexe
- lieu de résidence
- type de cancer
- traitements reçus.

Le RNC vise à rassembler ces données afin de gérer une banque de données et de produire des statistiques fiables. Le point de départ du processus d'enregistrement est la demande auprès d'un organisme assureur d'un remboursement d'un traitement spécifique (99% de la population est affiliée à un organisme assureur). Les médecins-conseil de l'organisme assureur envoient un formulaire à remplir par le médecin traitant. Les données sont codées et encodées dans les organismes assureurs, qui les transmettent sur support informatique au RNC.

Malheureusement, les chiffres les plus récents remontent à l'année 1998. Cela, complique bien évidemment la réalisation des analyses temporelles d'incidence au niveau national. En outre, la qualité du RNC, bien qu'il existe depuis de nombreuses années, n'est pas optimale en raison notamment du manque d'exhaustivité de l'enregistrement des cas de cancer.

En Flandre par contre, l'enregistrement des nouveaux cas de cancer s'est considérablement amélioré depuis les années quatre-vingts. En effet, quelques registres indépendants ont fait leur apparition comme le LIKAR (registre du cancer en province du Limbourg) et l'AKR (registre du cancer en province d'Anvers).

Le registre provincial de pathologie du **LIKAR** (Limbourg)¹⁵ est opérationnel depuis 1996: treize laboratoires anatomopathologiques et cytologiques y participent. Depuis 1999, des laboratoires d'hématologies sont impliqués également. Les données pour la période 1996-2001 ont été publiées en 2003 (32).

Le registre du cancer de la province d'Anvers (**AKR**) fonctionne d'après le modèle néerlandais. Il enregistre les nouveaux cas de cancers signalés dans les dossiers médicaux des hôpitaux. Ce registre a été lancé par les services d'oncologie; il a diffusé progressivement dans les hôpitaux généraux de toute la province. En 2000, 32 hôpitaux y participaient. Les données pour l'année 2000 ont été publiées en 2003 (33).

Aucun de ces registres pris séparément ne peut toutefois donner une image précise de la situation en ce qui concerne l'incidence du cancer en Région flamande. C'est pour cette raison que le gouvernement flamand a pris l'initiative en 1994 de développer un réseau d'enregistrement auquel tous les registres de la Région flamande participent. L'objectif de ce réseau est l'amélioration quantitative et qualitative de l'enregistrement des cancers.

Depuis 1996 les différents registres de la Région flamande collaborent à un réseau, le Vlaams Kankerregistratienetwerk (**VKR**), coordonné pour le gouvernement flamand par la Ligue flamande contre le cancer¹⁶. Le respect de la vie privée est garanti par l'utilisation d'algorithmes d'encryptage. Ce projet permet de lier des données codées au niveau

¹⁵ <http://www.edm.luc.ac.be/likar/>

¹⁶ Vlaamse Liga tegen kanker

individuel. Il est prévu en outre de lier les données des programmes de dépistage (call-recall) pour le cancer du col de l'utérus et le cancer du sein. Les premiers résultats concernant la période 1997-1999 ont été publiés sous forme de rapport en 2002 (34). Les données pour l'année 2000 sont à présent disponibles¹⁷.

Un effort semblable devrait être pris pour renforcer le réseau des sources de notification des cas cancer en Communauté française et en Région bruxelloise.

En juillet 2005, une nouvelle fondation pour le Registre National du Cancer a été créée en Belgique¹⁸. Cette nouvelle organisation vise à améliorer la qualité du Registre du Cancer, et il rendra la déclaration de cancer obligatoire à partir des hôpitaux, médecins et laboratoires médicaux de pathologie. Tous les registres provinciaux ou régionaux de cancer seront incorporés dans la nouvelle fondation nationale pour le réseau du registre du cancer.

Le réseau des **Médecins Vigies (MV)** de l'Institut Scientifique de Santé Publique a également enregistré quelques types de cancer (dont le cancer colorectal) parmi les patients d'une centaine de généralistes. Les circonstances du diagnostic ont été enregistrées de même que l'extension de la tumeur, le stade du cancer (TNM) et l'occurrence d'un dépistage. Ce genre d'information n'est pas enregistré par le RNC. Les premiers enregistrements des MV sur le cancer du sein ont été effectués en 1985. Les résultats pour la période 1990-1997 ont été publiés en 2001 (35).

L'intérêt de l'enregistrement des MV est multiple. Il permet d'une part d'obtenir des chiffres d'incidence fiables au niveau national pour une période qui n'était pas couverte par le RNC et donc de procéder à des comparaisons régionales. Il ne faut pas oublier non plus l'importance du réseau MV en Région wallonne pour laquelle en l'absence de données provenant du RNC et d'autres registres provinciaux, le réseau MV reste la seule source de données d'incidence du cancer.

La comparaison entre les résultats obtenus par les MV et d'autres registres donne aussi une idée de la validité des mesures d'incidence et de la fiabilité de ce réseau.

3.4.1.1. Registre National du Cancer

Incidence

En 1998, **2.667** nouveaux cas de tumeur maligne colorectal ont été enregistrés pour des hommes et **2.431** chez les femmes. Le taux d'incidence brut (/100 000) est de **53,5** chez les hommes et de **46,6** chez les femmes. Le taux d'incidence standardisé¹⁹ (/100.000) est respectivement de **47,0** et **30,6** chez les hommes et les femmes.

Tous âges confondus, le cancer colorectal occupe le troisième rang parmi les cancers les plus fréquents chez l'homme (12,6% de tous les cas de cancer enregistrés par le RNC pour l'année 1998), après le cancer de la prostate (24,2%) et celui du poumon (20,2%). Chez la

¹⁷ <http://www.tegenkanker.be/rubriek.asp?rubid=209>

¹⁸ Demotte R, Vuylsteke L, Coche E, Schröder J, De Spiegelaere M, Justaert M et al. Private stichting kankerregister. 1-24. 1-7-2005

¹⁹ Avec comme référence la population standard européenne

femme, il s'agit du cancer le plus fréquent (13%) après le cancer du sein (35,5%). Le cancer colorectal est en fait le seul qui affecte les hommes autant que les femmes.

L'incidence cumulée²⁰ indique le risque de développer une tumeur maligne entre 0 et 64 ans ou entre 0 et 74 ans, à condition de ne pas décéder d'une autre cause entre-temps (c'est pourquoi on arrête habituellement le calcul à 65 ou 75 ans). Il faut mentionner toutefois que comme le cancer colorectal apparaît surtout à un âge plus avancé, ce "risque" augmente considérablement si on inclut les tranches d'âge supérieures dans le calcul. Les taux d'incidence cumulés de 0 et 74 ans sont de **3,71%** chez les hommes et **2,31%** chez les femmes (1998). Entre 0 et 64 ans il n'est que de 1,4 et 1.0% respectivement

Répartition par sexe et âge

Le taux d'incidence des tumeurs colorectales augmente en fonction de l'âge: il est de 20/100.000 environ en-dessous de 50 ans pour les deux sexes mais monte jusqu'à plus de 300/100.000 pour les hommes âgés de 75 ans ou plus et plus de 200/100.000 pour les femmes de plus de 75 ans (Figure 3-9).

95% des cancers au niveau colorectal surviennent après l'âge de 50 ans; 62% des cancers colorectal chez les hommes et 47% chez les femmes sont diagnostiqués dans la tranche d'âge 50-75 ans. Le rapport hommes/femmes des taux d'incidence (calculé sur base des taux standardisés pour l'âge) est de 1,53.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans pour les hommes et de 72 ans pour les femmes. Cette différence repose en grande partie sur des différences démographiques: au-delà de 75 ans, deux tiers de la population belge est féminine.

²⁰ Somme des taux spécifiques par groupe d'âge de 0 à 64 ans ou de 0 à 74 ans (exprimé en %)

Figure 3-7: Nombre absolu et taux spécifiques d'incidence par âge, du cancer colorectal, hommes, Belgique, 1998.

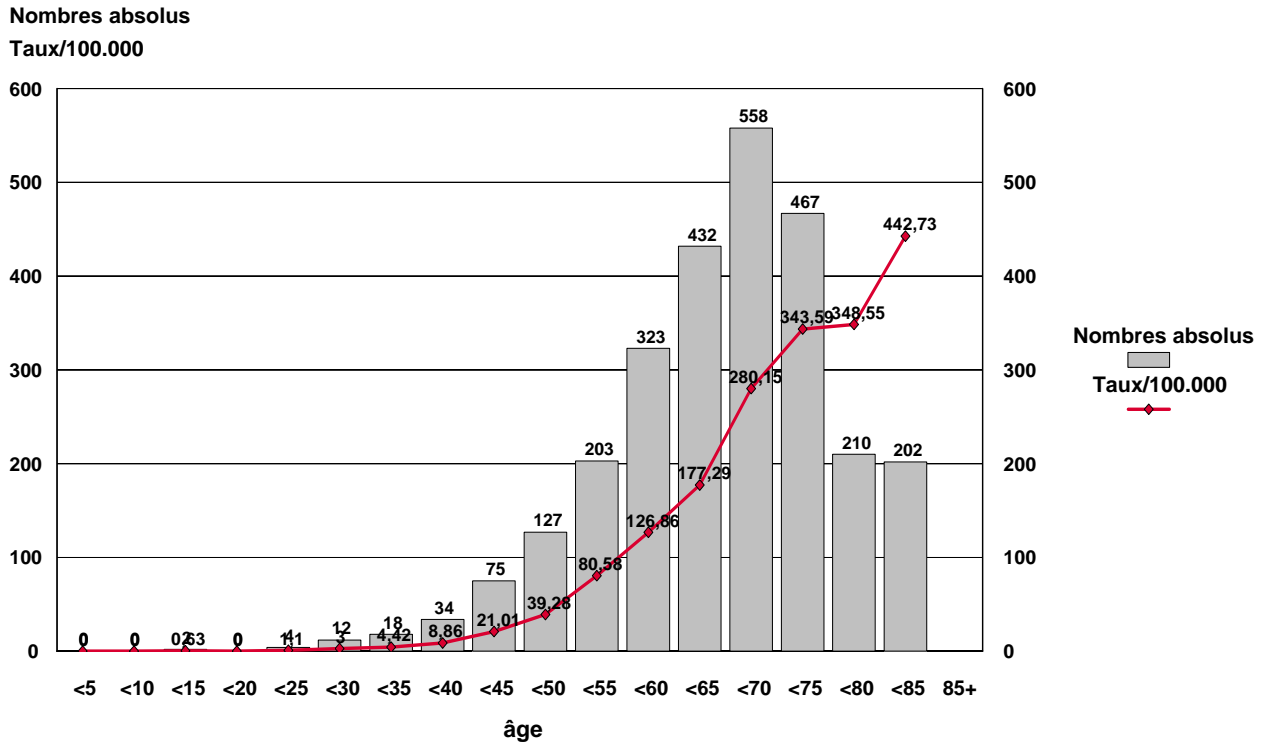
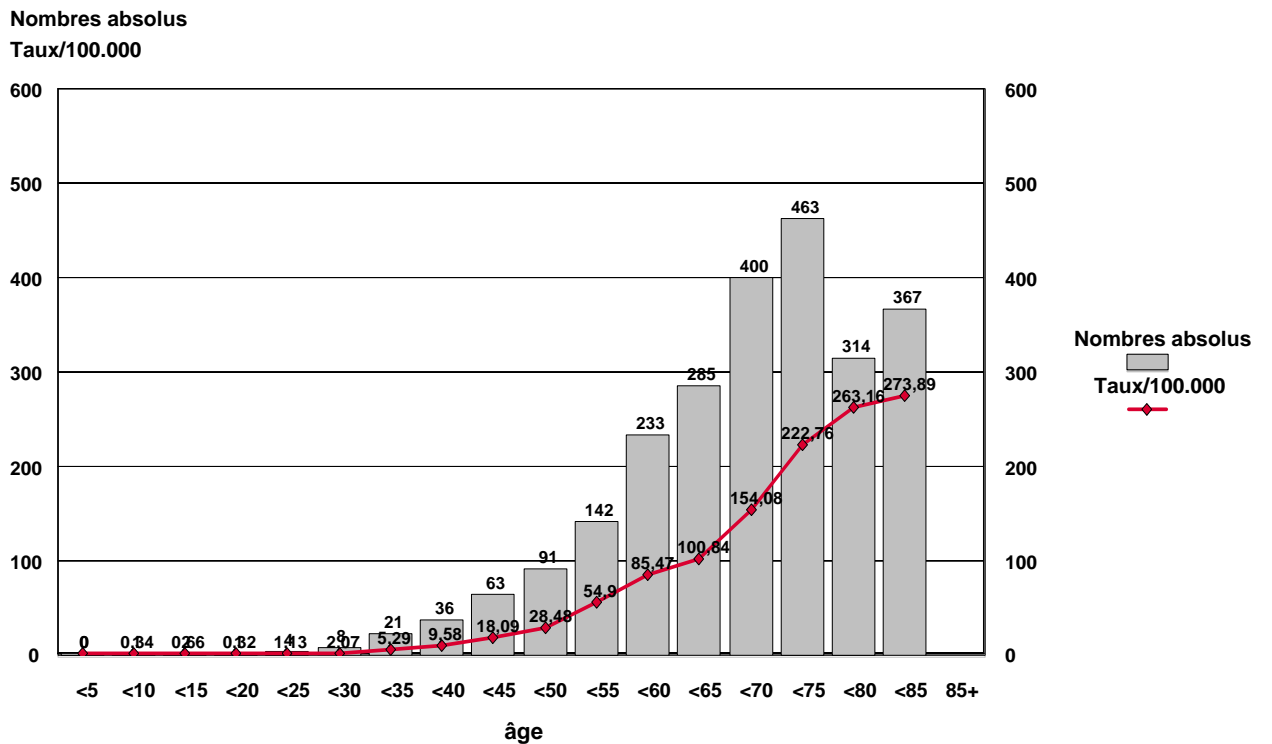


Figure 3-8: Nombre absolu et taux spécifiques d'incidence par âge, du cancer colorectal, femmes, Belgique, 1998.



Distribution de la localisation, du diagnostic anatomopathologique

En 1998, d'après les informations provenant du RNC, une confirmation histologique du diagnostic a été posée dans 80% des cas enregistrés. Dans 79% des cas la morphologie a été précisée en fonction du code ICD-O.

Chez les hommes, 40% des cas sont enregistrés avec des localisations multiples et 24% mentionnent seulement "côlon" sans autre spécification. Chez les femmes ces chiffres sont respectivement de 43% et 28%. Les cancers du rectum et de l'anus représentent 36% des cas chez les hommes et 29% chez les femmes (RNC 1998).

73% des tumeurs pour lesquelles le diagnostic anatomopathologique était disponible étaient des adénocarcinomes et 11% des carcinomes non spécifiés.

Stade clinique

Cette information n'est pas enregistrée au niveau du R.N.C. Les médecins vigies ont récolté cette information (importance et l'extension des tumeurs) durant la période 1990-1997 selon trois catégories -tumeur réduite, tumeur étendue, pas de classification - en se basant sur la classification de Dukes (36). Un peu plus de 40% des tumeurs présentaient un diamètre de ≤ 2 cm. Ci dessous la distribution par stades d'invasion au moment du diagnostic (certifié par les généralistes).

Description	Classification	% Tumeur réduite
Tumeur réduite*	Dukes A ou B	40,6%
Tumeur étendue**	Dukes C	30,1%
Pas de classification		18%

*: M-, N- et T ≤ 2 cm; **: M+, N+ et /ou T > 2 cm

M+/-: métastases présentes/absentes ;N+/-:Ganglions envahis/pas envahis ;T= taille

Tendances

De 1985 à 1998 les taux d'incidence du cancer colorectal ne présentent aucune modification marquante. Par contre, à cause du vieillissement de la population, on peut certainement s'attendre à une augmentation du nombre de cas.

Répartition géographique

Pour 1998 les taux d'incidence standardisés (S.I.R., Standardized Incidence Ratio) pour l'âge ont été calculés par la méthode indirecte, avec le taux annuel d'incidence spécifique par âge pour la Belgique comme référence (1998). Un intervalle de confiance à 95 % (I.C) a également été calculé (Tableau 3-5).

Par rapport au taux national:

- l'incidence est significativement plus basse en Région wallonne et plus élevée en Flandre chez les hommes
- l'incidence est significativement plus faible dans les régions wallonnes et Bruxelloise chez les femmes.

Tableau 3-3: Ratios d'Incidence Standardisée (RIS, I.C. à 95 %) 1998

	Hommes	Femmes
Région flamande	148 (142 ; 152)	99 (94 ; 103)
Région bruxelloise	90 (77 ; 104)	68 (59 ; 78)
Région wallonne	89 (82 ; 97)	56 (51 ; 61)
Belgique (Réf.)	100	100

Le taux d'incidence le plus élevé en 1998 est enregistré en Flandre. Il est possible toutefois que les différences observées soient liées aux variations en ce qui concerne les méthodes d'enregistrements (Tableau 3-6).

Tableau 3-4 Taux d'incidence standardisés pour l'âge (pop. européenne), cancer colorectal, par régions, Belgique, 1998.

Région	Hommes		Femmes	
	Taux d'incidence (/100.000)	Nombre absolus	Taux d'incidence (/100.000)	Nombre absolus
Région flamande*	55,5	1885	36,8	1661
Région de Bruxelles-Capitale	33,4	170	24,9	208
Région wallonne	33,5	600	21,3	552
Belgique	47,0	2.667	30,7	2.431

Source : RNC ; * Source : VKR

3.4.1.2 Het Vlaams Kanker Register (VKR)

En 2000, **4.277** nouveaux cas de cancer colorectal (C18-21: tumeurs invasives) ont été enregistrés en Flandre dont 2.327 cas chez les hommes et 1.950 chez les femmes.

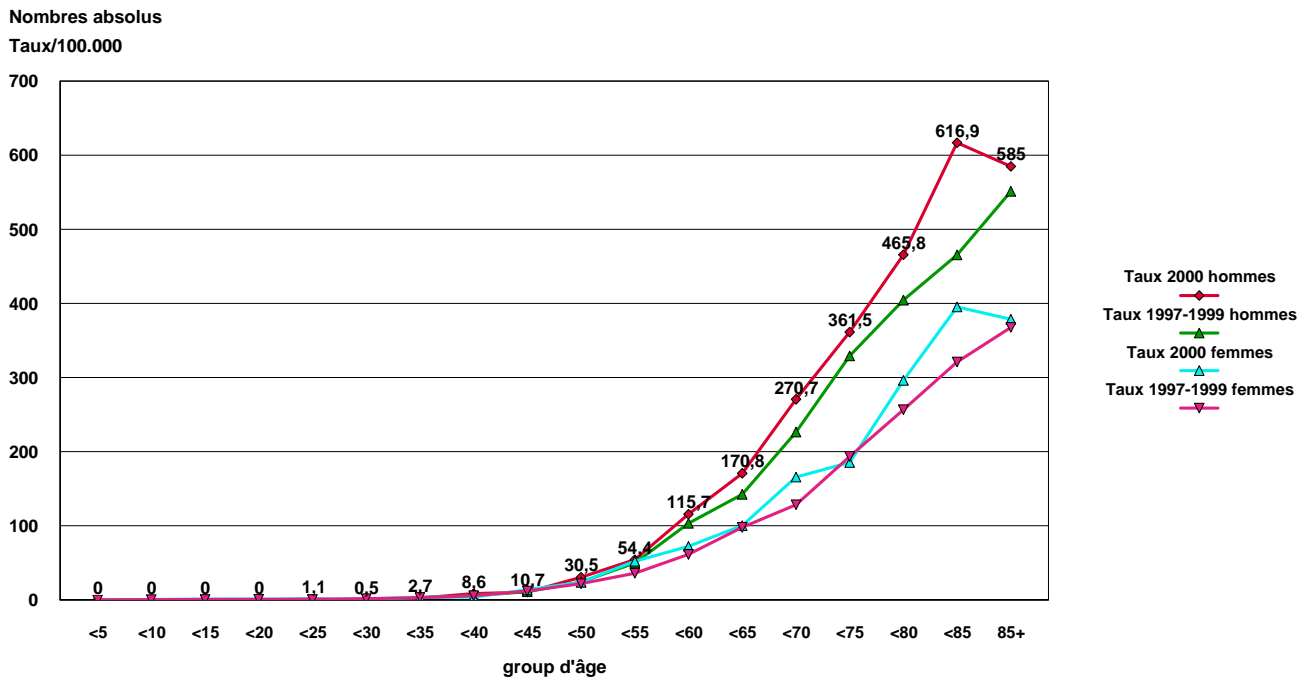
Le taux d'incidence brut (/100 000) est de **79,3** chez les hommes et de **66,5** chez les femmes. Le taux d'incidence standardisé²¹ (/100.000) est respectivement de **66** chez les hommes et **42,3** chez les femmes.

²¹ avec comme référence la population standard européenne

Dans 95% des cas de cancer colorectal, les patients atteints ont plus de 50 ans et cela tant pour les hommes que pour les femmes.

En 2000, les taux spécifiques d'incidence par âge sont le plus élevé chez les personnes de 60 à 79 ans avec plus de 600 cancers colorectal pour 100.000 hommes et 400 pour 100.000 femmes (figure 3-9).

Figure 3-9: Taux spécifiques d'incidence par âge, cancer colorectal, Flandre, 1997-2000



Les taux d'incidence sont en augmentation par rapport à la période précédente (1997-1999). Cette tendance à l'augmentation pourrait toutefois s'expliquer par l'amélioration constante de la qualité de l'enregistrement en Flandre.

3.4.1.3 Médecins Vigies (MV)

Les taux bruts d'incidence du cancer colorectal estimé par le biais du réseau des médecins vigies (MV) pour la période 1990-1997 sont de

- 55,6 (/100.000) pour les hommes
- 61,3 (/100.000) pour les femmes.

Le taux d'incidence standardisé (population mondiale) est de 34,4 (IC à 95%, 30,5-38,3) et 28,6 (IC à 95%, 25,3-31,9) pour 100.000 respectivement pour les hommes et pour les femmes (37).

Chez les femmes, les estimations des MV sont comparables aux chiffres du Likar (25,6 - 1996-1998) et des Pays-Bas (27,6 - 1993-97) tandis que les chiffres de l'AKR (14,7 - 1998) et du RNC (20,4 - 1998) sont nettement plus bas.

Chez les hommes, le taux estimé par les MV est très comparable à celui du RNC (31 - 1998), du Likar (37 - 1996-1998), et des Pays-Bas (37,8 - 1993-97). Les taux d'incidence de l'AKR (23,6 - 1998) est clairement plus bas.

Les auteurs attribuent la différence entre les estimations des MV et du RNC à un sous-enregistrement de l'ordre de 20-25% de la part du registre national.

Avec la nouvelle fondation pour le Registre National du Cancer créée en 2005 on s'attend à une amélioration de la qualité et exhaustivité de l'enregistrement.

3.5 Incidence: données internationales

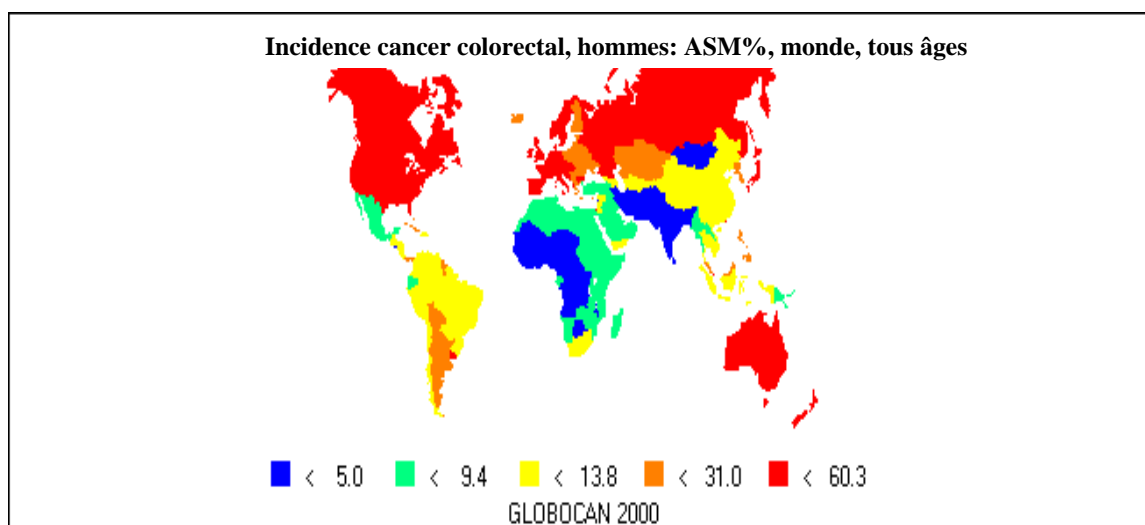
Comme pour la mortalité les données mentionnées ici proviennent de la source GLOBOCAN 2000 de l'OMS. Les observations faites dans le paragraphe sur la mortalité sont également valables pour l'incidence.

L'incidence des tumeurs colorectales peut être répartie suivant deux zones géographiques: d'une part les pays occidentaux à taux d'incidence élevés et d'autre part les pays en voie de développement où les taux sont relativement bas (23).

Les taux d'incidence les plus élevés (>40/100.000) ont été observés en Europe, dans la Fédération Russe, en Amérique du Nord et en Océanie (figure 3-10). Aux Etats-Unis, pour les hommes, les taux d'incidence sont plus élevés chez les blancs que chez les noirs.

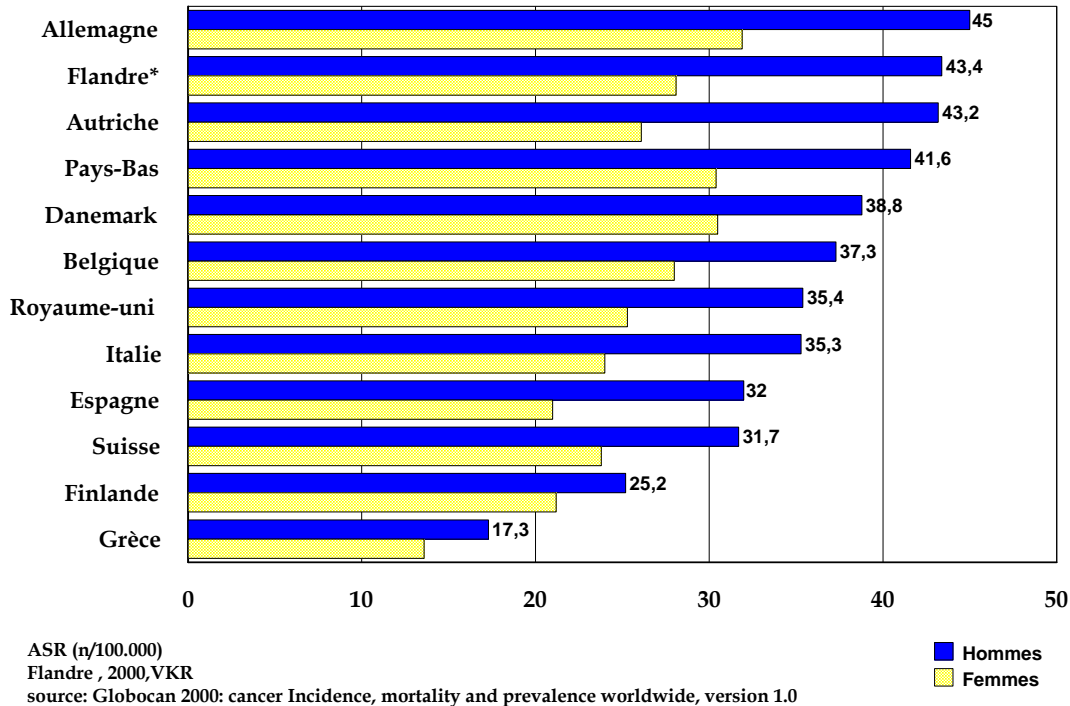
Les pays qui affichent les taux les plus faibles (<5/100.000) sont l'Afrique de l'Ouest, l'Amérique du Sud et certains pays de l'Asie centrale tels que l'Inde, le Myanmar, le Cambodge.

Figure 3-10: Taux d'incidence standardisés par âge (Population mondiale de référence), estimés dans tous les pays du monde, cancer colorectal, Globocan 2000 (23).



Une telle différence ne s'explique pas uniquement par un enregistrement moins complet dans les pays en voie de développement. Un argument dans ce sens est apporté par les taux d'incidence en Israël où l'on observe des taux plus élevés pour les Juifs originaires d'Europe ou d'Amérique et plus bas pour les Juifs originaires d'Afrique ou d'Asie (17).

Figure 3-11: Taux d'incidence standardisés pour l'âge (Population mondiale de référence), cancer colorectal, Europe, Globocan 2000 (23).



En Europe où les taux d'incidence se situent entre 17 et 50 (voir quelques pays européens en Figure 3-11), la Belgique²² se situe avec l'Allemagne, l'Autriche et les Pays-Bas parmi les pays caractérisés par des taux d'incidence les plus élevés.

En général, on note chez les femmes des taux d'incidence plus faibles que chez les hommes. En Europe ces taux se situent entre 31 et 14/100.000. Fait remarquable, contrairement aux taux masculins aux Etats-Unis, les taux d'incidence sont plus élevés chez les femmes de race noire que chez celles de race blanche. Comme chez les hommes, on observe pour les femmes des taux d'incidence relativement bas en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud.

On enregistre actuellement une augmentation marquée du cancer colorectal dans les pays connus pour avoir eu une incidence basse dans les décennies précédentes (38). Par contre, dans les pays où l'incidence était élevée, les taux n'ont pas beaucoup augmenté, ni diminué (17).

²² A titre comparatif les taux d'incidence standardisés pour l'âge (pop. mondiale comme référence) pour l'année 1998 étaient 31/100.000 pour les hommes et 20/100.000 pour les femmes

Aux Etats-Unis, l'incidence du cancer colorectal a augmenté les 10 dernières années mais semble diminuer actuellement.

4. Prévention

<i>4.1 Prévention primaire</i>
<i>4.2 Prévention secondaire: le dépistage</i>
<i>4.3 Recommandations pour les groupes à risque très élevé ou élevé</i>

4.1. Prévention primaire

Pour établir des stratégies de prévention primaire on se base classiquement sur la prévention des facteurs de risque modifiables.

Les études expérimentales et épidémiologiques suggèrent le rôle d'un certain nombre de facteurs exogènes modifiables dans la survenue du cancer colorectal dont les principaux sont les habitudes alimentaires, la consommation d'alcool, le tabagisme et la sédentarité (voir chapitre 2).

L'OMS et le programme "l'Europe contre le Cancer", recommandent de limiter la consommation de graisses, surtout d'origine animale, d'alcool et d'augmenter la consommation journalière de légumes, de fruits et de fibres végétales.

Ces nutriments peuvent agir lors des différentes étapes de la séquence adénome-carcinome. Wahrendorf (39) a calculé que des modifications dans les habitudes alimentaires peuvent diminuer l'incidence de 15 à 20%.

Le fait de corriger les habitudes alimentaires occidentales (augmentation de la consommation de légumes, de fruits et de fibres; réduction globale des apports calorique, de viande rouge et de graisses) aurait une influence importante sur la mortalité par cancer du côlon (40): environ 30 à 40% des cancers du côlon et du rectum pourraient être prévenus par une alimentation adéquate (5).

Bien que la consommation d'alcool soit une cause nécessaire mais pas suffisante pour l'apparition d'un cancer colorectal il est toutefois pertinent de recommander un usage modéré (41).

La sédentarité joue un rôle vis-à-vis du cancer colorectal. De nombreuses études ont mis en évidence un effet protecteur de l'activité physique sur le risque de cancer colorectal mais également sur le risque d'adénome. Toutefois la relation inverse entre l'activité physique et le risque de cancer colorectal est encore en discussion. Dans une étude cas-témoin assez récente il en ressort un effet protecteur de l'activité physique modérée sur le risque de cancer du colon (OR 0,37, IC à 95%, 0,17-0,83). L'effet protecteur est encore plus marqué quand l'activité physique est pratiquée de manière intense tout au long de la vie (OR 0,26, IC à 95%, 0,08-0,84). Pour le cancer rectal aucune association cohérente n'a pas pu être montrée (42).

L'effet protecteur de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été suggéré par des études randomisées réalisées chez des patients avec des antécédents d'adénomes colorectaux (43). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent l'initiation et la croissance des adénomes. Les études épidémiologiques réalisées ont montré toutefois:

- qu'une prise prolongée pendant 10 à 20 ans est nécessaire pour que l'effet apparaisse
- que l'effet n'est que suspensif et disparaît à l'arrêt de la prise du produit
- des problèmes de saignements sont apparus sous aspirine.

Tous ces effets limitent l'intérêt de l'aspirine et des anti-inflammatoires et incitent à la prudence.

Recommandations

Il serait opportun donc de renforcer les programmes nutritionnels qui font la promotion d'une alimentation saine et équilibrée. La promotion de l'activité physique quotidienne et la multiplication des opportunités pour pratiquer un sport auraient également un rôle important dans ce domaine (44); cela pourrait être mis en œuvre dans les écoles entre autre et dans les lieux de loisir. Sans oublier bien entendu, la prévention du tabagisme.

Tout ceci aura un impact favorable non seulement sur la problématique du cancer colorectal, mais également sur d'autres affections telles les maladies cardiovasculaires l'hypercholestérolémie,....

Compte tenu du niveau de preuves insuffisantes et les effets secondaires potentiels trop importants il est actuellement impossible de recommander la généralisation de la prise d'aspirine comme méthode de prévention du cancer colorectal ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés dans les adénomes sporadiques et la polypose adénomateuse familiale.

4.2. Prévention secondaire: le dépistage

Le dépistage du cancer colorectal se base principalement sur la possibilité d'identifier au niveau du colon et du rectum la présence de cancers à un stade précoce et la présence de polypes adénomateux qui constituent de véritables états précancéreux.

La détection de la maladie à un stade précoce qui n'a pas encore métastasé permet en effet de réduire non seulement la mortalité mais aussi l'incidence (45). L'apparition du cancer lui-même peut effectivement être prévenue par la détection et l'exérèse des adénomes au niveau colorectal; ces derniers sont en effet à l'origine de plus de 95% des cancers (46). La majorité de ces adénomes sont de type polypoïde. Toutefois, 20% à 30% des adénomes sont plats ou enfoncés, ce qui les rend plus difficile à détecter et à enlever (47).

Les preuves de l'efficacité des tests communément utilisés dans le dépistage pour le cancer colorectal sont passées en revue ci-dessous.

4.2.1. Tests de dépistage du cancer colorectal

Plusieurs tests sont utilisés dans le dépistage du cancer colorectal:

- Recherche de sang occulte dans les selles
- Sigmoidoscopie souple
- Coloscopie
- Lavement baryté en double contraste.

Recherche de sang occulte dans les selles (Fecal Occult Blood Testing, FOBT)

Le FOBT vise à détecter la présence de sang occulte dans les selles. Ce dernier est observé plus fréquemment chez les patients avec des cancers ou des polypes colorectaux que chez les sujets sains. La perte de sang est causée par les cancers ou les polypes colorectaux qui tendent en effet à saigner beaucoup plus que la muqueuse du colon sain. Cette observation a amené à proposer la recherche de sang occulte dans les selles afin de sélectionner une population à prévalence élevée. Toutefois tous les cancers colorectaux ne saignent pas, surtout ceux qui mesurent moins d'un cm, et beaucoup de lésions colorectales non cancéreuses provoquent un saignement (48) (49).

Une grande variété de tests de FOBT est disponible sur le marché mais l'Hémocult II est le plus largement utilisé (50). C'est un test facile à réaliser à l'aide d'une carte imbibée d'une résine de gaïac sur laquelle on applique un échantillon de selles. La réaction positive due à l'activité peroxydasique de l'hémoglobine apparaît avec une coloration bleue.

Etant donné que ce test dépiste l'activité peroxydasique ou pseudoperoxydasique dans les selles, il n'est pas spécifique pour l'hémoglobine humaine. Certains aliments, comme les navets, raifort, peuvent induire des faux positifs ou des faux négatifs (par ex. vitamine C).

La procédure de réhydratation du test permet d'en augmenter la sensibilité mais au détriment de la spécificité qui diminue. Cela entraîne en conséquence la réalisation d'un nombre plus important de coloscopies (15).

Une sensibilité de 40% et une spécificité allant de 96% à 98% ont été relevés pour un FOBT réalisé seul et sans réhydratation. En cas de réhydratation la sensibilité varie entre 50% (51) et 60% et la spécificité se situe autour de 90% (52).

L'Hémocult II Sensa (approuvé par l'OMS en 2003) est plus sensible et spécifique que l'Hémocult II. Il a l'avantage de ne demander aucune restriction alimentaire (avant la réalisation du test) mais il est beaucoup plus coûteux que l'Hémocult II. En plus, très peu de données ont été publiées à propos de son efficacité (53).

Hemeselect est un test immunochimique pour l'hémoglobine humaine qui a été développé pour essayer d'améliorer la performance de l'Hémocult II.

Les résultats d'une étude prospective qui a évalué la performance des trois tests FOBT montrent que Hemeselect ainsi que la combinaison de test où l'Hemeselect est utilisé pour confirmer les résultats positifs du test Hémocult II, améliore la performance par rapport à l'Hémocult II seul (54).

En général un test de FOBT est bien accepté par le patient car il est non invasif, au contraire de la coloscopie qui n'est pas bien tolérée.

Trois grandes études randomisées contrôlées (RCTs), réalisées au Minnesota, à Nottingham et à Fünen, ont prouvé que le dépistage annuel ou bisannuel du sang occulte dans les selles permet de réduire de manière significative la mortalité par cancer colorectal (15) (55) (56).

Les études de **Fünen** (Danemark) et de **Nottingham** (Royaume-Uni) ont montré une réduction de la mortalité par cancer colorectal de :

- **18%** (RR 0,82, IC à 95%, 0,68-0,98) après 10 ans de suivi
- **15%** (RR 0,85, IC à 95%, 0,74-0,99) après un suivi de 7-8 ans.

Il s'agissait d'un dépistage bisannuel dans les deux cas.

L'étude réalisée au **Minnesota** (Etats-Unis), dont les premiers résultats avaient été publiés en 1993 (15), a montré que le dépistage permettait de diminuer la mortalité par cancer colorectal de :

33% (RR 0,67, IC à 95%, 0,51-0,83) s'il est annuel

21% (RR 0,79, IC à 95%, 0,62-0,97) s'il est bisannuel.

Ces résultats ont été observés 18 ans après la mise en place du programme (57). Il faut noter toutefois que dans cette étude, contrairement aux autres études randomisées, le test Hémocult était hydraté, permettant ainsi d'augmenter la sensibilité du test ; cela diminue par contre la spécificité. En outre cette étude a été menée chez des volontaires. Ses résultats ne tiennent pas compte du fait qu'une partie de la population ne veut pas participer au dépistage ; ceci peut donc amener à une surestimation des bénéfices réels de cette stratégie de dépistage.

Une quatrième étude randomisée contrôlée, l'étude de Göteborg, dont les résultats définitifs n'ont pas encore été publiés, fait état d'une réduction de mortalité par cancer colorectal de **12%** (RR 0,88, IC à 95%, 0,69-1,12) (58) grâce à un dépistage bisannuel.

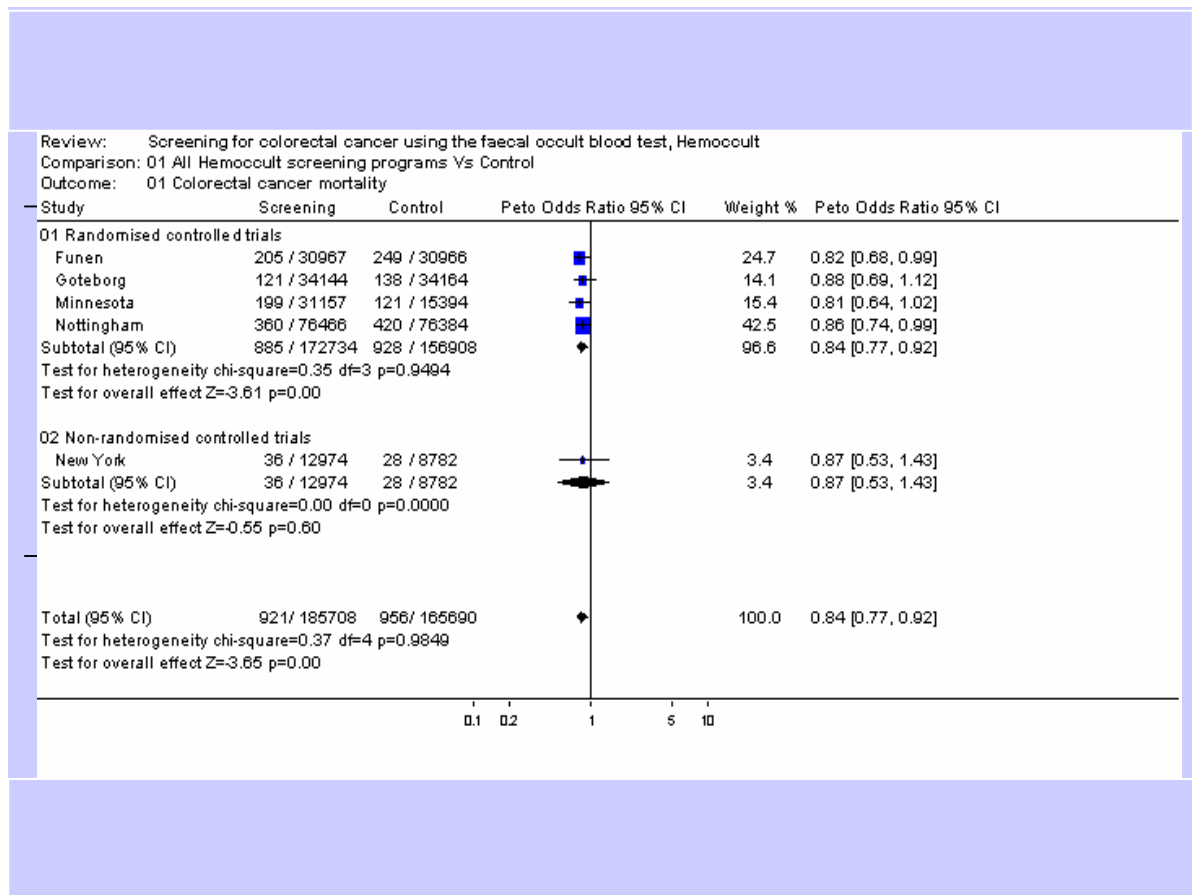
Plusieurs études d'observation ont rapporté des résultats semblables (59) (60) (61). La réduction de la mortalité est évidemment une conséquence de la détection précoce et de l'ablation chirurgicale des tumeurs colorectales malignes.

Une **méta-analyse** (Figure 4.1) sur les résultats de toutes les études contrôlées randomisées portant sur le dépistage du cancer colorectal par le test de FOBT montre chez les personnes dépistées une réduction de **16%** (RR 0,84, IC à 95%, 0,77-0,93) de la mortalité par cancer colorectal (62).

De façon générale, on se basant sur l'ensemble des RCTs, si l'on avait offert à 10.000 personnes un programme de dépistage biennal par Hémocult et si au moins deux-tiers avait passé le test, on aurait évité 8,5 décès par cancer colorectal sur une période de 10 ans. Autrement dit, le nombre de personnes à dépister pour prévenir un décès par cancer colorectal sur 10 ans est de 1.173.

Toutefois, le programme de dépistage n'est pas dépourvu d'effets négatifs. Un inconvénient majeur est le nombre élevé de coloscopies à réaliser suite à des résultats faussement positifs. On a dénombré 2.800 participants ayant au moins une coloscopie et 3,4 complications liées à la coloscopie (perforation ou hémorragie) on tenant en compte les effets négatifs de l'étude de Minnesota. Si les effets négatifs du dépistage de l'étude de Gothenburg sont également pris en compte, environ 600 participants nécessiteraient au moins d'une sigmoïdoscopie et d'un lavement baryté en double contraste, ayant comme résultat 1,8 perforations ou hémorragies.

Figure 4-1: Efficacité du dépistage du cancer colorectal par FOBT sur la mortalité: résultats d'une meta-analyse (62).



Outre la baisse de la mortalité, le FOBT peut apporter un bénéfice supplémentaire: une diminution de l'incidence du cancer colorectal comme résultat d'une détection et de l'ablation de polypes adénomateux précancéreux. Les auteurs de l'étude de Minnesota ont mis en évidence par exemple une réduction de l'incidence après 18 ans de suivi et ce tant avec un dépistage annuel que bisannuel. Cette baisse a été estimée à **20%** (RR 0,80, IC à 95%, 0,70-0,90) pour le FOBT annuel et **17%** (RR 0,83, IC à 95%, 0,73-0,94) respectivement pour le FOBT annuel bisannuel (63).

Sigmoïdoscopie souple

La sigmoïdoscopie souple utilise généralement un endoscope de 60 cm. Cette technique a l'avantage d'être un examen court (environ 10 minutes) et sans anesthésie. Il ne demande par ailleurs qu'une préparation simple (lavement évacuateur). La sigmoïdoscopie souple permet l'exérèse des polypes visualisés. Elle a l'inconvénient de ne pas être toujours bien supportée par les sujets, de ne permettre que l'examen d'une partie du colon avec par conséquent un nombre important de lésions qui peuvent être ratées. Néanmoins, c'est une technique inoffensive lorsqu'elle est pratiquée par des experts (en 10 ans seulement 0,004% de perforations) (64).

Aucune étude randomisée contrôlée complète n'a démontré l'efficacité de cette méthode en ce qui concerne la réduction de la mortalité spécifique. Deux grandes études randomisées contrôlées sont en cours avec quelques 250.000 sujets. Les résultats sont attendus pour 2006-2012 (65) (66).

Une petite étude randomisée (The Telemark Polyp Study) a démontré que cette technique peut réduire l'incidence de ce type de cancer. Toutefois, aucune réduction de mortalité a été observée dans le groupe dépisté (67) (68).

La démonstration de l'efficacité de la sigmoïdoscopie est fournie par des études rétrospectives cas-témoin bien conçues. Ces études ont conclu à une réduction de la mortalité par cancer colorectal de l'ordre de 60% par cette technique (69) (40) (70).

L'*American Gastroenterological Association* recommande de répéter cet examen tous les 5 ans au cas de résultat négatif. Cette recommandation est basée sur les résultats d'études cas-témoins qui avaient démontré que l'effet protecteur de la sigmoïdoscopie peut durer au moins 6 ans (69). Cet intervalle se fonde aussi sur une étude prospective dans laquelle il apparaît que la probabilité de trouver un adénome ou un cancer avancé était quasi nulle dans les 3 à 4 années suivant un résultat négatif à la sigmoïdoscopie (71).

Coloscopie

La coloscopie est le seul examen qui permet de visualiser théoriquement la totalité du colon et du rectum, et de réaliser une exérèse et une biopsie des tumeurs observées. Elle est de ce fait considérée comme la technique de référence.

C'est une technique d'exploration de la paroi interne du rectum et du côlon au moyen d'un endoscope introduit par l'anus.

Il est difficile de déterminer avec certitude les performances diagnostiques de la coloscopie car il n'existe pas de technique plus efficace à laquelle elle pourrait être comparée.

A l'heure actuelle la coloscopie reste une technique diagnostique bien qu'elle soit souvent évoquée à tort comme une méthode de dépistage.

La coloscopie totale est le «gold standard», mais actuellement aucune grande étude randomisée contrôlée soutient cette stratégie (72).

Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées montrant que le dépistage par la coloscopie permet de diminuer l'incidence ou la mortalité du cancer colorectal. Le *National Cancer Institute* (NCI) sponsorise une étude pilote de faisabilité sur la coloscopie de dépistage, mais si des RCT devaient être entreprises, les résultats de ces dernières ne seront pas disponibles avant plusieurs années.

Cependant, plusieurs études ont montré que détecter et exciser les polypes permet de diminuer l'incidence des cancers colorectaux, et que la détection précoce des cancers diminuait la mortalité par cancer colorectal (73).

D'autre part, des preuves indirectes ont suggéré que la coloscopie est la technique dont les performances diagnostiques sont les plus élevées. D'abord, la réduction de mortalité observée dans les études de dépistage par FOBT est attribuable à la performance du suivi par coloscopie (15) (55) (56). Ensuite, une réduction de l'incidence du cancer colorectal a été démontrée dans l'étude *National Polyp Study* (74) et dans l'*Etude Multicentrique Italienne* (75), deux grandes études de cohorte chez des sujets avec des polypes adénomateux retirés au cours de la coloscopie. Ces deux études n'étudiaient toutefois pas spécifiquement le dépistage par coloscopie ; en outre, seuls des contrôles historiques ont été utilisés. Il faut donc interpréter les résultats avec une certaine prudence.

La coloscopie présente l'inconvénient de requérir un effort à la fois du médecin et du patient et d'être très onéreuse. Une certaine expérience est nécessaire pour réaliser le test correctement et sans danger pour le patient. Néanmoins, dans une grande étude on a relevé une morbidité de 0,3% seulement, avec 3 décès dus à la coloscopie (76) (77).

Si un adénome est détecté à la coloscopie, il est conseillé de répéter l'examen tous les 3-5 ans (recommandation basée sur le *National Polyp Study* (78)). Des études cas-témoins suggèrent une protection de 10 ans (69).

La coloscopie de dépistage permet de détecter des polypes avancés et des cancers qui auraient été autrement ratés par la sigmoïdoscopie ou/et le FOBT.

Bien que cette technique soit considérée comme hautement sensible et spécifique pour la détection des néoplasies du colon, la coloscopie n'est pourtant pas un test parfait et des lésions peuvent être ratées.

Dans une étude dans laquelle deux coloscopies consécutives avaient été effectuées sur le même sujet par deux examinateurs expérimentés, 6% des adénomes de 1 cm et plus n'ont pas été identifiés, de même que 13% d'adénomes de 6 à 9 mm et 27% d'adénomes de 5mm ou moins (79).

Combinaison de FOBT et Sigmoïdoscopie souple

Les limitations du test FOBT et de la sigmoïdoscopie souple quand ils sont utilisés séparément peuvent être surmontées par la combinaison des deux tests. Celle-ci est en fait largement pratiquée mais il y a très peu de preuves dans la littérature scientifique publiée en faveur d'une telle démarche.

Les recommandations standards préconisent un FOBT chaque année et une sigmoïdoscopie souple tous les 5 ans. Si les deux tests sont positifs il faut alors procéder à une coloscopie.

Des études randomisées ont montré que la combinaison des deux tests permet de détecter 4 à 5 fois plus les grands polypes et les cancers que le FOBT seul (80) (81).

Cependant dans une autre étude randomisée, plusieurs polypes et cancers n'ont pas été détectés quand on compare les patients soumis à la combinaison des deux tests par rapport aux patients soumis à la sigmoïdoscopie souple seule (82).

Lavement baryté en double contraste (LBDC)

Le lavement baryté en double contraste tend à remplacer le lavement baryté simple car il offre de meilleures performances diagnostiques.

Cette technique a été évoquée comme méthode de dépistage mais jusqu'à présent il n'y a pas de preuves provenant d'études contrôlées prouvant son efficacité.

La préparation pour ce test est similaire à celle de la coloscopie. Du baryum suivi par de l'air est insufflé dans le colon. Il s'agit toutefois d'une procédure sans danger.

La perforation est extrêmement rare et à peine 1 complication sur 10.000 tests a été rapportée (83) (84).

La détection d'une lésion polypoïde ou d'une masse cancéreuse doit être suivie par une coloscopie afin de confirmer la présence de véritables lésions, d'effectuer une biopsie et d'exciser les lésions si possible. C'est un examen moins sensible que la coloscopie pour la détection des polypes. Cette technique détecterait surtout les adénomes avancés et les cancers.

Les études réalisées montrent que la sensibilité du LBDC, en prenant la coloscopie comme référence, est de 50% à 80% pour les polypes de taille inférieure à 1 cm, et de 55% à 85% pour les cancers stade I et stade II de la classification TNM (85).

L'étude *National Polyp Study* (86) a montré pour les polypes de taille supérieure à 1 cm de diamètre une sensibilité du LBDC approximativement égale à 50%.

Cependant, plusieurs des petits polypes manqués par le LBDC pourraient ne pas être médicalement importants, et donc, une sensibilité diminuée pour détecter les adénomes, particulièrement ceux de petite ou moyenne taille, ne signifie pas nécessairement que le LBDC n'est pas un test de dépistage efficace.

L'*American Gastroenterological Association* a proposé le LBDC tous les 5 voir tous les 10 ans comme une stratégie possible de dépistage de masse en raison de la moindre incidence de complications comparativement à la coloscopie, de la possibilité de visualiser le colon en entier et d'identifier les cancers et les polypes de grande taille (87).

4.2.2. Orientations futures en matière du dépistage du cancer colorectal

Deux nouvelles techniques sont prometteuses: le Coloscanner aussi connu sur le nom de *Coloscopie virtuelle* et le Dépistage moléculaire des cellules épithéliales dans les selles.

Coloscopie virtuelle

La coloscopie virtuelle est une nouvelle technique d'imagerie qui permet de visualiser le relief endoluminal du colon. Cette technique utilise le scanner hélicoïdal et le traitement informatisé des images pour obtenir des représentations tridimensionnelles du colon, simulant ainsi les images obtenues par coloscopie.

La préparation du patient nécessite une vacuité colique assurée par une préparation identique à celle de la coloscopie.

Dans la plus grande étude publiée jusqu'à présent comparant la coloscopie virtuelle à la coloscopie conventionnelle, la détection de polype employant la coloscopie virtuelle était positive dans 90% de cas dans lesquels la coloscopie conventionnelle avait trouvé qu'un polype et était négative dans 72% de cas dans lesquels la coloscopie conventionnelle n'avait trouvé aucun polype (88).

Une bonne sensibilité pour la détection de grands polypes et de tumeurs cancéreuses employant la coloscopie virtuelle a été rapportée par plusieurs autres investigateurs (89;90), mais pas par tous (91) (92).

La coloscopie virtuelle est une technologie prometteuse dans le domaine du cancer colorectal, mais des études cliniques additionnelles sont nécessaires avant que l'on puisse envisager de l'utiliser comme méthode de dépistage.

Le coût de la coloscopie virtuelle est élevé, et les radiologistes doivent suivre une formation poussée pour interpréter les résultats. En outre, on ne peut dire au stade actuel si la coloscopie virtuelle serait mieux tolérée et mieux acceptée par la population générale que la coloscopie conventionnelle (93).

Dépistage moléculaire des cellules épithéliales du colon dans les selles

Il s'agit d'un test qui permet de détecter des altérations au niveau de la séquence l'ADN dans les cellules tumorales des adénocarcinomes du colon.

Les altérations de l'ADN des cellules épithéliales ont été bien caractérisées et décrites (94). Ces altérations génétiques sont déjà présentes dans les phases les plus précoces de la carcinogenèse, il s'agit de l'APC²³, du K-ras²⁴, mais aussi dans les phases les plus avancées, il s'agit dans ce cas des mutations p53²⁵ et BAT-26.

²³ Mutation dans un gène suppresseur de tumeur connu sous le nom APC, pour adenomatous polyposis coli

²⁴ Mutation du proto-oncogène Kirsten-ras

²⁵ Mutation du gène suppresseur de tumeur p53. Ce gène, dont la protéine est responsable soit d'un blocage du cycle cellulaire lors d'un dommage réparable de l'ADN soit d'apoptose lors d'un dommage irréparable de l'ADN

Le principe du test est le suivant: l'ADN présent dans les cellules épithéliales du colon peut être extrait à partir d'échantillons de selles, être amplifié et permettre ainsi la détection de mutations évocatrices de néoplasies colorectales.

Des cellules épithéliales de la muqueuse colique sont en effet déchargées sans interruption dans les selles ; cela peut constituer un avantage dans la détection de néoplasies par rapport au FOBT, étant donné que ce dernier dépend de la présence du sang dans les selles, dont la perte est intermittente.

Une étude récente a permis de comparer le dépistage moléculaire avec le FOBT dans une cohorte de 4.404 sujets asymptomatiques soumis à une coloscopie. Bien que la majorité des lésions identifiées par coloscopie n'ont pas été détectées par les tests non invasif, le test moléculaire fécal a montré une sensibilité bien supérieure au FOBT et cela aussi bien pour les cancers précoces que pour les plus avancés (95) : la sensibilité était de 52% pour le test moléculaire fécal et de 13% pour le FOBT.

Dans un sous-groupe de 418 sujets atteints d'un cancer avancé la sensibilité était de 18% pour le test moléculaire fécal et de 11% pour le FOBT.

La spécificité du dépistage moléculaire et du FOBT était tout à fait comparable (respectivement 94% et 95%).

Ce test de dépistage moléculaire a l'avantage de ne pas être invasif, de ne pas demander de préparation spéciale du colon et d'avoir la capacité de détecter les néoplasies sur toute la longueur du colon.

L'inconvénient majeur est par contre son coût très élevé. Le premier test à être commercialisé, le PreGenPlus, affiche un prix de 795\$ (96).

4.2.3 *Les recommandations actuelles*

Union européenne

Une recommandation²⁶ a été formulée par le Conseil de l'Union européenne en décembre 2003. Elle se base sur la conférence de consensus en matière de dépistage et de détection précoce des cancers de Vienne en novembre 1999.

Cette recommandation préconise un dépistage du cancer colorectal par recherche de sang occulte dans les selles suivi de la coloscopie en cas de positivité chez les personnes de 50 à 74 ans, à un rythme annuel ou bisannuel, dans le cadre de programmes organisés comprenant une assurance qualité.

A noter que suite à cette recommandation plusieurs projets pilotes ont été mis en route et même plus récemment des programmes nationaux dans plusieurs pays européens.

²⁶ Recommandation 2003/878/EC du Conseil du 2 décembre 2003 relative au dépistage du cancer. JO L 327 du 16.12.2003, p.34

American Cancer Society

Les recommandations de l'American Cancer Society (ACS) ont été actualisées en 2001 et encore légèrement modifiées en 2002 (97). Les adultes à risque moyen²⁷ devraient commencer le dépistage à l'âge de 50 ans selon une des cinq options suivantes:

- Recherche de sang occulte dans les selles annuel
- Sigmoidoscopie souple tous les 5 ans
- Recherche de sang occulte dans les selles annuel et sigmoidoscopie souple tous les 5 ans
- Lavement baryté en double contraste tous les 5 ans
- Coloscopie tous les 10 ans.

Tous les tests positifs devraient être suivis par une coloscopie.

Bien que chaque test seul représente une option acceptable pour le dépistage du cancer colorectal, les recommandations de l'ACS préconisent la combinaison de la sigmoidoscopie souple avec FOBT.

4.2.4 Le dépistage dans les pays industrialisés

FRANCE

En France l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) a recommandé en janvier 1998 la mise en place d'un programme de dépistage organisé du cancer colorectal chez les personnes âgées de 50 à 74 ans sans facteurs de risque. La méthode préconisée est la recherche de sang occulte dans les selles par le test Hémocult II[®] tous les deux ans, avec lecture centralisée des tests et coloscopie en cas de positivité (98).

Cette recommandation a été faite sous réserve que l'étude entreprise en Bourgogne démontre l'efficacité du dépistage sur la mortalité spécifique. Cette étude réalisée entre 1988 et 1999 a fait état d'une baisse de mortalité de 16% (RR 0,84, IC à 95%, 0,71-0,99) après 11 ans de suivi (99).

Suite à la publication de ces résultats, des projets pilotes ont été lancés dès 2003 dans 22 départements (districts administratifs) français.

ROYAUME-UNI

En 1999, un programme pilote²⁸ a été démarré en Angleterre et en Ecosse pour évaluer la faisabilité, les aspects pratiques, l'acceptabilité des patients ainsi que la disponibilité des

²⁷ Le risque moyen de la population dans son ensemble est mesuré par le risque net. Le risque net 0-74 ans est le risque d'être atteint d'un cancer du côlon avant son 75^{ème} anniversaire si on vit jusqu'à cet âge.

ressources pour l'introduction d'un dépistage de masse du cancer colorectal dans le cadre du NHS (National Health System). La méthode préconisée était le FOBT bisannuel et la population cible les personnes âgées de 50 à 69 ans (100) (101).

Un autre objectif du programme était de confirmer les résultats de l'étude réalisée précédemment à Nottingham.

Ces travaux ont permis de démontrer que le FOBT non réhydraté pouvait être utilisé comme test de dépistage à condition que des ressources proportionnées soient allouées dans l'investigation des cas positifs. Bien que plusieurs problèmes demeurent toujours, l'équipe d'évaluation a recommandé que le FOBT devienne une partie de nouvelles stratégies nationales de prévention du cancer colorectal²⁹.

La sigmoïdoscopie souple unique a été envisagée comme alternative au dépistage par FOBT ; et les données des études pilote suggèrent que la technique pourrait être utilisable d'un point de vue logistique au Royaume-Uni.

Le Comité National de dépistage et le gouvernement après avoir défini quelle stratégie est la mieux adaptée pour le dépistage de masse, ont annoncé le démarrage d'un nouveau programme de dépistage dans cadre du NHS à partir d'avril 2006. Le programme se déroulera sur une période de trois ans :

- La population cible sera celle des hommes et femmes âgés de 60 à 69 ; ils seront invités à passer un examen tous les deux ans.
- Le test FOBT sera réalisé à la maison, et ensuite envoyé à un laboratoire de référence pour l'analyse.

DANEMARK, NORVEGE, FINLANDE, SUEDE

Le Danemark a décidé de réaliser des études de faisabilité pour évaluer si un dépistage de masse organisé produit le même effet que celui démontré dans les études randomisées.

En Norvège le gouvernement n'a accepté à ce jour (2006) un dépistage de masse formel.

En Finlande, le ministère des affaires sociales et de la santé a recommandé en 2003 aux municipalités de réaliser une étude de faisabilité du dépistage par FOBT bisannuel

La Suède estime qu'elle n'a pas les moyens de mettre en place un dépistage du cancer colorectal malgré le bénéfice potentiel en terme de mortalité. Les responsables estiment qu'il n'y a pas suffisamment de preuve quant à l'efficacité du dépistage quand il est réalisé dans la population générale et que les connaissances en ce qui concerne les inconvénients et les coûts sont insuffisantes (102).

²⁸ NHS Bowel Cancer Screening Programme, <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/>

²⁹ <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/news/003.html>

ITALIE

En Italie, dans la province de Florence, un programme pilote de dépistage sur base de population a été mis en place (103). Son but était d'évaluer les résultats d'un protocole expérimental de dépistage pour le cancer colorectal. L'étude a fourni des informations utiles au sujet de l'efficacité et de la faisabilité d'un programme de dépistage du cancer colorectal en utilisant le test FOBT.

Le programme a été ensuite étendu à toute la Toscane. Les résultats de la première vague (2000-2001) ont été publiés (104). Les données de cette expérience ont encore une fois confirmé la faisabilité du programme de dépistage bisannuel par FOBT, en particulier en ce qui concerne la compliance pour l'invitation et le taux de positivité.

Le gouvernement italien dans son plan national de médecine préventive pour la période 2005-2007 a décidé d'étendre le programme de screening du cancer (comprenant déjà le cancer du sein et le cancer du col) au cancer colorectal au niveau national. Une campagne de sensibilisation a été annoncée et a débuté en mars 2006.

ETAS-UNIS

Le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) a lancé un nouveau programme de dépistage du cancer colorectal visant à augmenter le taux de participation (sur une population cible constituée des 50 ans et plus). Cinq localités ont été choisies pour participer à ce programme (de trois ans). Les efforts seront concentrés sur les personnes à faible revenu, celles qui n'ont pas de moyens suffisants ou qui n'ont pas d'assurance médicale couvrant le dépistage du cancer colorectal.

Une étude contrôlée randomisée actuellement en cours devrait évaluer les effets des interventions ciblées sur le patient et sur les cliniciens, en matière d'offre de dépistage du cancer colorectal dans les centres de santé primaire. La population cible comprend des patients à risque moyen âgés de 50 à 80 ans, des cliniciens et du personnel impliqué dans les soins de santé primaire. Les résultats sont attendus pour l'automne 2007.

CANADA

Un Comité national a été mis sur pied en 1998 par Santé Canada afin d'examiner la portée et les enjeux du dépistage du cancer colorectal dans la population et de faire une série de recommandations. Ce comité est arrivé à un consensus après deux ans de travail et a publié ses recommandations en 2002³⁰.

Il préconise un dépistage du cancer colorectal dans un cadre bien organisé et structuré. Le dépistage devrait être offert à une population cible composée d'adultes de 50 à 74 ans avec un test initial par Hemoccult II non réhydraté ou l'équivalent, tous les deux ans. Le comité estime qu'un dépistage annuel entraînerait une légère diminution du taux de mortalité par rapport au dépistage bisannuel, mais avec un rapport coût bénéfique moins favorable.

³⁰ http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ncccs-cndcc/ccsrec_e.html

Les tests positifs devront bénéficier d'une coloscopie ou d'un lavement baryté ou d'une sigmoïdoscopie souple. Le Comité national est convaincu que les bienfaits du dépistage l'emportent sur les risques et que des programmes de dépistage de grande qualité dans la population peuvent réduire la mortalité attribuable au cancer colorectal.

Comme le dépistage comporte cependant des risques, il est important qu'une information correcte et complète soit fournie aux patients pour protéger leurs droits et pour maximiser les bienfaits du dépistage.

AUSTRALIE

L'Australie a choisi comme beaucoup d'autre pays de mettre en place un projet pilote avant de définir les recommandations au niveau national en matière de dépistage du cancer colorectal (105).

Ce projet «*Australia's Bowel Cancer Screening Pilot*» s'est déroulé entre novembre 2002 et juin 2004 dans trois localités: Melbourne, Adélaïde et Mackay. Le rapport final³¹ d'évaluation a montré qu'un programme de dépistage national serait faisable, acceptable et rentable en Australie.

Selon ce rapport, un programme de dépistage national devrait au début viser les personnes âgées de 55 à 74 ans, avec une révision de la tranche d'âge cible une fois le programme totalement opérationnel.

Toute personne en dehors de ce groupe d'âge devrait être informée des options existantes en matière de prévention et de détection précoce des cancers colorectal.

Le programme devrait utiliser le FOBT comme test de dépistage.

Il est vraisemblable qu'un programme national de dépistage du cancer colorectal sera mis en route en 2006.

4.2.5 *Conclusions*

La mortalité par cancer colorectal peut être réduite grâce au dépistage. D'autres bénéfices possibles attribués au dépistage sont:

- la réduction de l'incidence du cancer colorectal suite à la détection et l'ablation des lésions cancéreuses
- la chirurgie potentiellement moins invasive pour le traitement des cancers à une stade plus précoce.

Plusieurs tests sont disponibles pour le dépistage du cancer colorectal:

1. la recherche de sang occulte dans les selles (FOBT)

³¹ http://www.cancerscreening.gov.au/bowel/pdfs/eval_oct05.pdf

2. la sigmoïdoscopie souple
3. la coloscopie
4. le lavement baryté en double contraste.

Des preuves directes et indirectes indiquent que tous ces tests sont plus au moins efficaces, mais qu'ils diffèrent en ce qui concerne leur sensibilité, leur spécificité, leur coût et leur sécurité.

Les preuves disponibles ne permettent pas de choisir un test plutôt qu'un autre car elles sont insuffisantes. Toutefois les recommandations formulées jusqu'à présent s'orientent vers le FOBT étant donné que, parmi tous les tests disponibles, il est le seul dont l'efficacité a été étudiée dans le cadre d'études randomisées contrôlées. Cela ne veut pas dire qu'il s'agit du test idéal mais du test dont le niveau de preuve est le plus élevé.

En ce qui concerne le FOBT en effet, trois études randomisées contrôlées ont fait état d'une réduction de la mortalité spécifique allant de 15 à 33% et la méta-analyse qui regroupe toutes ces études conclut à une réduction de 16%. Une réduction de l'incidence non négligeable de 20% a été aussi montrée par une des ces trois RCTs. Toutefois, nombreuses limites le caractérisent, comme par exemple une sensibilité jugée trop faible (<30%) pour les cancers colorectaux asymptomatiques.

Des études randomisées contrôlées sont en cours pour la sigmoïdoscopie souple mais les résultats ne seront disponibles qu'entre 2006 et 2012. En outre, pour la coloscopie aucune étude n'a étudié à ce jour la réduction de mortalité engendrée par cette méthode.

D'autres tests très prometteurs tels que la coloscopie virtuelle et le dépistage moléculaire fécal pourraient remplacer dans le futur les options actuelles et modifier les recommandations en matière de dépistage (106).

Dans la formulation de la politique de santé publique pour le dépistage de masse, le coût n'est pas négligeable. Le FOBT avec les échantillons réhydratés devrait mener à une augmentation (jusqu'à quatre fois plus) du nombre de tests positifs avec autant de mises au point diagnostique impliquant la coloscopie. L'augmentation en terme de coût est substantielle et devrait être évaluée en comparaison avec l'avantage d'une réduction de 33% de la mortalité par cancer colorectal (15).

En conclusion, le pré requis pour mettre en place un dépistage de masse du cancer colorectal existe mais la stratégie optimale ne peut pas être déterminée sur la base des données actuelles. Il est nécessaire d'investir plus dans la recherche, de réaliser plus d'études randomisées contrôlées pour augmenter les preuves en faveur d'une telle ou l'autre démarche et d'orienter les études sur des populations bien représentatives de la population cible du dépistage, ce qui n'a pas toujours été le cas.

En outre l'information sur les effets nuisibles du dépistage tant sur un plan physique que psychosocial est insuffisante. On ne connaît pas les sentiments de la communauté à propos du dépistage. Des doutes ont également été exprimés sur la possibilité d'atteindre le même niveau de qualité que celui des études contrôlées, dans le cadre de programmes organisés de dépistage au sein de la population. Ces questions et d'autres exigent des évaluations complémentaires.

4.3. Recommandations pour les groupes à risque très élevé ou élevé

Dans la population générale, on identifie trois niveaux de risque:

- moyen
- élevé
- très élevé

Les recommandations présentées ci-dessous émanent de la conférence de consensus organisée en 1999 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) en France (107).

Risque moyen:

Le risque moyen de la population dans son ensemble est mesuré par le risque net. Le risque net 0-74 ans est le risque d'être atteint d'un cancer du côlon avant son 75^{ème} anniversaire si on vit jusqu'à cet âge (108).

Pour les recommandations pour ce groupe voir par. 4.2.5

Risque très élevé:

Il est défini comme le risque observé chez des sujets ayant des antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal ou encore appartenant à une famille atteinte de *polypose adénomateuse familiale* (PAF) ou de *cancer colorectal héréditaire sans polypose* (HNPCC), maladies associées au cancer colorectal.

Il est recommandé de proposer à ces sujets une consultation de génétique oncologique pour la recherche de mutations.

Les sujets ayant bénéficié d'un test génétique et non porteurs de mutation familiale devront être suivi comme la population générale.

Dans la PAF la détection se fait par sigmoïdoscopie souple à partir de la puberté jusqu'à 40 ans.

Dans le HNPCC, on préconise la coloscopie totale tous les deux ans à partir de 25 ans (ou 5 ans avant l'âge au moment du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille).

Risque élevé:

Il est défini comme le risque observé chez des sujets apparentés au premier degré à un patient atteint de cancer colorectal avant 60 ans³², ou apparentés au premier degré à deux parents atteints de cancer colorectal (quel que soit l'âge).

³² En cas de cancer colorectal après 60 ans chez les sujets index

Il est conseillé de pratiquer chez ces derniers une coloscopie de dépistage à partir de 45 ans, ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas.

Après une coloscopie normale, une surveillance tous les 5 ans est suffisante

Cette recommandation est soutenue par les résultats d'une étude prospective d'observation effectuée auprès de 1.678 personnes appartenant à des familles à haut risque de cancer colorectal, dont les résultats ont été publiés en octobre 2005 (109). Le suivi a duré 16 ans.

Les patients ont été subdivisés en différents groupes selon la sévérité de leur risque familial: cancer colorectal héréditaire sans polypose, ou existence d'un, de deux, ou de trois membres de la famille victimes d'un cancer colorectal de grade 1. Des adénomes à haut risque de cancérisation et des cancers lors de la première coloscopie ont principalement été observés dans les familles présentant des cancers colorectaux héréditaires sans polypose (5,7 et 0,9 % respectivement). Dans les familles à plus faible risque, ce genre d'anomalies étaient extrêmement rare avant l'âge de 45 ans, de même que dans les coloscopies de suivi. Cette étude confirme que les membres de familles à risque de cancer colorectal héréditaire sans polypose nécessitent une surveillance à intervalles rapprochés mais que cette stratégie n'est pas indiquée avant l'âge de 45 ans dans les familles dont les antécédents sont moins lourds. S'il n'existe aucun signe de néoplasie lors de la première coloscopie, l'intervalle de surveillance peut être prolongé dans ce groupe. Cette attitude permettrait d'éviter un certain nombre de coloscopies.

4.4. Actions menées en Belgique

4.4.1. Cadre légal

L'Organisation mondiale de la Santé n'a pas encore élaboré d'indicateurs spécifiques en ce qui concerne le cancer colorectal, mais elle présente des options sûres en matière de prévention des maladies chroniques telles que les cancers. Ces mesures de prévention comprennent l'arrêt du tabagisme, une activité physique suffisante, comme la marche, une consommation modérée d'alcool, une alimentation équilibrée riche en fruits et légumes et pauvre en viande rouge (110).

S'il n'existe pas de législation spécifique en ce qui concerne le cancer colorectal (111) en Belgique, des thèmes tels que le cancer en général, la promotion d'un style de vie sain ou la consommation d'alcool et le tabagisme sont toutefois abordés dans la législation.

Une série d'associations sportives sont subsidiées par les Communautés pour promouvoir un style de vie sain, le sport et les activités récréatives en plein air. Dans les écoles l'éducation à la santé traite entre autres de la prévention des problèmes d'alcool et de drogues.

Il existe aussi une série de recommandations en ce qui concerne le cancer dans le cadre du programme "L'Europe contre le Cancer". Il s'agit du Code européen contre le cancer. Une première version du code européen contre le cancer a été rédigée en 1987 par un comité composé de spécialistes du cancer. Ce code détaillait 10 mesures préventives permettant aux ressortissants de la communauté européenne, d'éviter ou de diminuer le risque de

développer un cancer. Sept mesures concernaient les règles de bonne hygiène de vie. 3 mesures incitaient, selon l'âge, à participer aux programmes de dépistage des cancers, mis en place dans les différents états-membres. Tout récemment, la troisième version de ce code a été rendue publique³³. Une 11ème recommandation a été émise, incitant les Européens à participer aux programmes de vaccination contre le virus de l'hépatite B.

4.4.2. Actions sur le terrain

La prévention primaire du cancer colorectal en Belgique est orientée principalement vers une alimentation saine. La Fondation Contre le Cancer (Stichting tegen Kanker) a déjà publié quelques brochures et périodiques en rapport avec le cancer et plus spécialement le cancer colorectal (voir notamment la revue trimestrielle Cancerinfo - Kankerinfo).

D'autres périodiques³⁴ traitent plus spécialement du cancer colorectal et discutent des habitudes de vie, des signes, du dépistage précoce et des méthodes du traitement.

Une série d'initiatives ont été prises également au niveau provincial: signalons par exemple l'Observatoire de la Santé au Luxembourg qui a développé en 1999 une vaste campagne d'éducation nutritionnelle. L'objectif était d'informer, de sensibiliser et d'éduquer les enfants âgés de 6 à 12 ans, leurs enseignants et leur entourage familial à l'importance des choix alimentaires et à une gestion saine des matières grasses³⁵.

L'institut flamand pour la Promotion de la Santé (Vlaams Instituut voor Gezondheidspromotie, VIG) a réalisé un poster reprenant la pyramide alimentaire qui explique quels aliments il faudrait consommer de préférence, ainsi que la fréquence et l'intensité de l'activité physique qu'il serait bon de pratiquer³⁶.

La clinique Saint-Joseph à Liège pratique la coloscopie virtuelle depuis trois ans (2002). Il s'agit d'une nouvelle technologie permettant de détecter un cancer colorectal de manière moins invasive et plus rapide que la coloscopie traditionnelle. Au cours de cette période, 1.000 patients ont été soumis à cet examen et 150 patients atteints d'un cancer colorectal ou porteurs de polypes suspects ont été ainsi détectés³⁷.

La Ministre de la Santé de la Communauté Française (Mme Fonck) s'est prononcée en faveur à un dépistage systématique du cancer colorectal³⁸. La Ministre souligne l'importance d'un consensus scientifique sur le sujet avant de mettre en place un programme de dépistage de masse pour éviter les difficultés rencontrées dans le programme de dépistage du cancer du sein (faible participation des femmes et faible motivation du corps médical). Elle a proposé la mise en place d'un groupe de travail composé de différents spécialistes, tels que radiologues, gastro-entérologues, médecins généralistes, membres de l'administration ... Ce groupe devrait se pencher sur le type de méthode à utiliser en Communauté française, les tests les plus performants pour la

³³ www.cancercode.org

³⁴ Association contre le Cancer. Un atout santé...des fruits et des légumes ; Belgisch Werk tegen Kanker. Meer weten over kankers van het maagdarmsstelsel.

³⁵ <http://www.province.luxembourg.be/sante/oslipidor.html>

³⁶ http://www.vig.be/content.asp?nav=themas_voeding&selnav=205

³⁷ <http://www.chc.be/chc/default.asp?id=1142&hopital=1>

³⁸ Le Journal du médecin, 1659, mardi 15 mars 2005

population et les mieux acceptés. Il ne semble pas toutefois que ce groupe ait commencé ses travaux.

Par ailleurs, au niveau fédéral on poursuit l'intention de suivre la recommandation européenne qui demande une collaboration active de la part des gouvernements en matière de dépistage des cancers. Il est prévu de créer un groupe de travail qui devrait élaborer en collaboration avec les communautés la mise en place d'un programme national de dépistage du cancer colorectal en ligne avec la recommandation européenne³⁹.

³⁹ Artsenkrant, 1684, 21 juin 2005

5. Recommandations et conclusions

Le cancer colorectal reste en Belgique un problème majeur de santé publique, tant en raison de sa fréquence que de la morbidité et la mortalité qu'il entraîne.

Après le cancer du poumon et de la prostate chez les hommes, et après le cancer du sein chez les femmes, le cancer colorectal est le plus fréquent en Belgique. Les taux d'incidence observés en Belgique sont comparables à ceux des autres pays occidentaux. Il en est de même en ce qui concerne la mortalité ; il faut mentionner toutefois que les taux de mortalité par cancer colorectal sont plus élevés en Région Flamande que dans les deux autres régions du pays.

Prévention primaire

La prévention primaire est la meilleure méthode pour éviter le cancer colorectal. La correction des habitudes alimentaires occidentales (plus de légumes, de fruits et de fibres; moins de viande rouge et moins de graisses) aurait une influence importante sur l'apparition du cancer colorectal (40): environ 30 à 40% des cancers du côlon et du rectum pourraient en effet être prévenus par une alimentation adéquate (5).

La consommation du poisson aurait aussi un effet protecteur: l'Etude prospective européenne sur le Cancer et la Nutrition (EPIC) qui a étudié les associations possibles entre la consommation de viande rouge, volaille, poisson et le risque de cancer colorectal, a montré que le risque de cancer colorectal était de 31% inférieur chez les personnes qui ont la consommation la plus élevée de poisson par rapport aux sujets qui en consomment le moins (112).

Il serait opportun donc de renforcer les programmes nutritionnels visant à promouvoir une alimentation saine et équilibrée.

La promotion des activités physiques et la multiplication des opportunités pour pratiquer un sport auraient également un rôle important dans ce domaine (44); cela pourrait être mis en œuvre dans les écoles entre autre et dans les lieux de loisir, mais aussi dans la vie quotidienne en favorisant la marche à pied pour aller au travail ou faire ses courses.

Il ne faut pas oublier bien entendu, la prévention du tabagisme. Tout ceci aurait un impact favorable non seulement sur la problématique du cancer colorectal, mais également sur d'autres affections telles les maladies cardiaques, l'hypercholestérolémie, ...

Renforcer les programmes nutritionnels, promouvoir l'activité physique, réduire la consommation d'alcool, combattre le tabagisme et la sédentarité.

Prévention secondaire

La mortalité et l'incidence par cancer colorectal peut être réduite grâce à la *prévention secondaire*, en l'occurrence le dépistage. Le dépistage du cancer colorectal se base principalement sur la possibilité d'identifier au niveau du colon et du rectum la présence de cancers à un stade précoce et la présence de polypes adénomateux qui constituent de véritables états précancéreux. La détection de la maladie à un stade précoce qui n'a pas encore métastasé permet en effet de réduire la mortalité ainsi que l'incidence (113).

Plusieurs tests sont disponibles pour le dépistage du cancer colorectal, tels que la recherche de sang occulte dans les selles (FOBT), la sigmoïdoscopie souple, la coloscopie et le lavement baryté en double contraste. Les preuves disponibles ne permettent pas de choisir un test plutôt qu'un autre car elles sont insuffisantes et pas toujours de bon niveau. Parmi tous ces tests, le seul dont l'efficacité a été étudiée dans le cadre d'études randomisées contrôlées (RCT) est le FOBT.

Plusieurs RCT ont montré que le dépistage du cancer par FOBT peut réduire la mortalité par cancer colorectal. La diminution de la mortalité reportée par les études prises séparément varie entre 15% et 33% ; elle est de 16%, quand toutes ces études sont analysées ensemble dans le cadre d'une meta-analyse. D'autres bénéfices potentiels liés au dépistage par FOBT seraient d'une part la réduction d'environ 20% de l'incidence de la maladie grâce à la détection et l'ablation des lésions cancéreuses, et d'autre part la diminution des interventions chirurgicales invasives pour le traitement des cancers car ceux-ci sont traités à un stade précoce.

Le FOBT est le test le plus utilisé dans les programmes de dépistage à l'heure actuelle en raison des résultats des études mentionnées ci-dessus, mais aussi du fait qu'il est non invasif, facile à réaliser et surtout bien accepté par les patients. Cependant ce n'est pas pour ça qu'il s'agit du test idéal mais plutôt du test dont le niveau de preuve est le plus élevé. Il présente quelques inconvénients tels qu'une faible sensibilité et faible spécificité ; cela entraîne un nombre élevé de faux négatifs d'une part mais aussi un nombre important de mises au point supplémentaires souvent cause de stress et de désagrément chez les patients.

Des études randomisées contrôlées sont en cours pour la sigmoïdoscopie souple (les résultats sont attendus pour la période 2006-2012). Pour la coloscopie par contre aucune étude n'est planifiée car cette technique est plutôt considérée comme une méthode de diagnostic.

D'autres tests très prometteurs tels que la coloscopie virtuelle et le dépistage moléculaire fécal risquent de modifier les recommandations pour le dépistage dans le futur.

En conclusion, il existe un pré requis pour mettre en place un dépistage de masse du cancer colorectal mais la stratégie optimale ne peut pas être déterminée sur la base des données actuelles. Il est nécessaire d'investir plus dans la recherche, de réaliser plus d'études randomisées contrôlées pour augmenter les preuves en faveur de l'une ou l'autre démarche et d'orienter les études sur des populations bien représentatives de la population cible du dépistage, ce qui n'a pas toujours été le cas.

En outre les données sur les effets nuisibles du dépistage sur un plan tant physique que psychosocial, sont insuffisantes. On ne sait pas ce que la communauté pense à propos du

dépistage. Des doutes ont été également exprimés sur la possibilité d'atteindre la même qualité que celle des études contrôlées dans le cadre des programmes organisés de dépistage. Ces questions et d'autres exigent des évaluations complémentaires.

Le Conseil de l'Union européenne a émis des recommandations relatives au dépistage du cancer dans la population générale en mai 2003: principes d'organisation, assurance qualité des programmes de dépistage mis en place, etc. ... Ces recommandations préconisent un dépistage du cancer colorectal par la recherche de sang occulte dans les selles suivi de la coloscopie en cas de positivité; ce dépistage devrait être réalisé chez les personnes de 50 à 74 ans, à un rythme annuel ou bisannuel, dans le cadre de programmes organisés comprenant une assurance qualité.

De même, selon les recommandations de l'American Cancer Society les adultes à risque moyen devraient commencer le dépistage à l'âge de 50 ans avec un des tests de dépistage disponibles.

Suite à ces recommandations, un certain nombre de pays ont décidé de mettre en place des projets pilotes avant de définir les recommandations au niveau national en matière de dépistage du cancer colorectal. D'autres, comme l'Italie par exemple, ont déjà décidé de mettre en route un programme au niveau national.

Les données scientifiques actuelles permettent de recommander la mise en place d'un programme organisé de dépistage du cancer colorectal chez les individus âgés de 50 à 74 ans. Plus de données probantes par des études contrôlées randomisées sont toutefois nécessaires pour mieux juger de l'efficacité des différentes stratégies de dépistage.

Dans l'édition précédente de ce même rapport publié en 1999 on était arrivé à des conclusions différentes. A l'époque il avait été jugé prématuré de recommander un dépistage de masse étant donné le manque de preuves solides sur quoi baser une stratégie bien définie. Les résultats des études RCT n'avaient pas encore été publiés et la recommandation européenne non plus. En outre, les nombreuses études pilotes réalisées dans différents pays n'ont été mis en route que très récemment.

La Belgique devrait donc s'aligner sur la recommandation européenne et viser une collaboration active de la part des différentes autorités responsables en matière de dépistage du cancer. La priorité serait au stade actuel de créer un groupe de travail avec des représentants du niveau fédéral et des communautés afin d'envisager la pertinence et les modalités de mise en place d'un programme organisé de dépistage du cancer colorectal.

Créer un groupe de travail en Belgique avec des représentants du niveau fédéral et des communautés afin d'envisager la pertinence et les modalités de mise en place d'un programme organisé de dépistage du cancer colorectal.

Personnes à risque majoré

Une consultation de génétique oncologique et une surveillance régulière sont recommandées chez les individus à risque majoré de cancer colorectal :

- antécédents familiaux
- antécédents personnels (adénome, adénomatose, affections intestinales inflammatoires, maladie de Crohn, recto-colite ulcéro-hémorragique)

en fonction de leur niveau de risque.

Dans ces cas un examen de routine régulier (coloscopie) sera pratiqué à partir de l'âge de 25 ou 45 ans (114).

Consultation de génétique oncologique et surveillance régulière chez les individus à risque majoré de cancer colorectal

Annexes

Annexe 1: Les sources des données disponibles sur le cancer du sein en Belgique

Direction Générale de la Statistique (anciennement Institut national de Statistique)

Rue de Louvain 44/46
1000 Bruxelles
<http://statbel.fgov.be/>

Réseau des médecins généralistes: Réseau Médecins Vigies

Institut Scientifique de Santé Publique
Section Epidémiologie
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles

Agence Intermutualiste (IMA)

373, Chaussée St-Pierre
1040 Bruxelles
<http://www.cin-aim.be>

Institut National d'Assurance contre la Maladie et l'Invalidité (INAMI)

Avenue de Tervuren 211
1150 Bruxelles
Téléphone: 02/739.71.11
Fax: 02/739.72.91
<http://inami.fgov.be/fr/sitemap.htm>

Enquêtes de santé par interview (1997, 2001)

Institut Scientifique de Santé Publique
Section Epidémiologie
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles
Dr Jean Tafforeau
Téléphone: 02/642.57.71
e-mail : jean.tafforeau@iph.fgov.be
<http://www.iph.fgov.be/epidemi>

Le Registre National du Cancer

Koningsstraat, 217
1210 Bruxelles
Tel. 02/225.83.98
Fax. 02/225.83.97
e-mail : info@kankerregister.org
<http://www.registreducancer.be>

VKR Registre du Cancer de la Région flamande (VKR)⁴⁰

Vlaamse Liga Tegen Kanker
Koningsstraat 217
1210 Brussel
Tel.:02/227.69.69
Fax: 02/223.22.00
Vlaams Kankerregistratienetwerk
<http://www.tegenkanker.be>

Likar, Registre du cancer de la province de Limbourg

“Limburgs Kanker Register”, Limburgse Kanker Stichting
Stadsomvaart, 9
B 3500 Hasselt
Belgique
Tel. 011/23.08.61
Fax. 011/23.08.59
e-mail : frank.buntinx@med.kuleuven.ac.be
<http://www.edm.luc.ac.be/likar>

AKR

Antwerps Kankerregister
Antwerpse Kankerregistratie
ESOC, gebouw S, 5^e verdieping
Universiteitplein 1
2610 Antwerpen
Tel. 03/820.25.58
Fax. 03/820.26.40

RCM

Résumé Clinique Minimum

Service Public Fédéral
Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement
<http://www.health.fgov.be/vesalius/devnew/FR/prof/regsys/mkg/index.htm>

⁴⁰ Vlaams Kankerregistratienetwerk

Bibliographie

- (1) Capet F, Driescens S, Haelterman M, Tafforeau J, Van Oyen H. Cancer colorectal : etat des connaissances en Belgique et apport d'elements pour l'elaboration d'une politique de sante. 17 ed. Bruxelles: C.R.O.S.P. Institut Scientifique de la Santé Publique, 1999.
- (2) Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Volume 2. Geneva: Organisation mondiale de la Santé, 1995.
- (3) Hill MJ. Aetiology of colorectal cancer: current concepts. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1989; 3:567-592.
- (4) Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer : a review of the epidemiology. *Epidemiology* 1993; 15(2):499-545.
- (5) Bueno de Mesquita HB, Jansen J, Taal BG. Dikke darm- en endeldarmkanker. In: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, editor. *Volksgezondheid toekomst verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1993: 265-272.
- (6) Classification Internationale des Maladies, Volume 1. Geneva: Organisation mondiale de la santé, 1977.
- (7) Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Volume 3. Geneva: Organisation mondiale de la Santé, 1996.
- (8) Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Volume 2. Geneva: Organisation mondiale de la Santé, 1995.
- (9) Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Volume 1. Geneva: Organisation Mondiale de la Santé, 1993.
- (10) Percy C, Van Holten V, Muir C. *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. 2nd edition ed. WHO, 1991.
- (11) Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmuganatahn S, Sobin L, Parkin DM et al. *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. Third edition 2000 ed. WHO, 2000.
- (12) Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 1991; 325:37-41.
- (13) Northover J, Murday V. Familial colorectal cancer and familial adenomatous polyposis. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1989; 3:593-613.
- (14) Levin B. Colorectal Cancer Screening. *Cancer* 1993; 72:1056-1060.
- (15) Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:1365-1371.
- (16) Greenberg ER, Baron JA. Prospects for preventing colorectal cancer death. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(15):1182-1184.
- (17) Higginson J, Muir CS, Munoz N. *Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes*. Cambridge Monographs on Cancer Research. Cambridge University Press, 1992.

- (18) Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *The Lancet* 1995; 346:883-887.
- (19) Tuyns AJ, Kaaks R, Haelterman M. Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1988; 11(3):189-204.
- (20) Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, Willett WC. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Adenoma and Colorectal Cancer in United States Men. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:183-191.
- (21) D'Haens GR. Colonpoliepen : Is screening noodzakelijk ? *Tijdschrift voor Geneeskunde* 1992; 48:1487-1490.
- (22) Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:658-662.
- (23) Ferlay J. GLOBOCAN 2000. 2001. LYON, IARC press.
Ref Type: Data File
- (24) Lavecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of Cancer Mortality in Europe, 1955-1989 .I. Digestive Sites. *Eur J Cancer* 1992; 28:132-235.
- (25) Fernandez E, La Vecchia C, Gonzalez JR, Lucchini F, Negri E, Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2005; 41(3):430-437.
- (26) Giovannucci E, Colditz GA, Hunter D, Rosner BA, Willett WC, Speizer FE. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Adenoma and Colorectal Cancer in United States Women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:192-199.
- (27) Lavecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Levi F. Trends of cancer mortality in the Americas, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1993; 29A:431-470.
- (28) Vines JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. [Population-based epidemiology of colorectal cancer: causality review]. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26(1):79-97.
- (29) Johansen C, Soll-Johanning H, Kolstad H, Lynge E, Carstensen B. Survival of Danish cancer patients 1943-1987. *Digestive organs. APMIS Suppl* 1993; 33:35-76.
- (30) Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis RA et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* 2005; 54(2):268-273.
- (31) Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Hakulinen T, Moller H et al. Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: the importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39(15):2214-2222.
- (32) Lousbergh D, Broeders E, Cloes E, Buntinx F. Incidence of cancer in the belgian province of Limburg 1996-2001. 1-81. 2003. Hasselt, Limburgse Kanker Stichting.
Ref Type: Report
- (33) Kankerregistratie in de provincie Antwerpen.Incidentiejaar 2000. 1-44. 3-3-2003. Antwerps KankerRegister (AKR).
Ref Type: Report
- (34) Vlaams Kenkerregistratienetwerk. Kankerincidentie in Vlaaderen 1997-1999. Vlaamse Liga tegen Kanker, editor. 2002. Brussel.
Ref Type: Report

- (35) Van Casteren V, Haelterman M. Enregistrement du cancer par le réseau des médecins vigie 1990-1997 : une validation externe. *IPH / Epidemiology*, editor. 017, 1-34. 12-1-2001. IPH/EPI REPORTS.

Ref Type: Report

- (36) Van Casteren V, Haelterman M. Enregistrement du cancer par le réseau des médecins vigie 1990-1997 : une validation externe. *IPH / Epidemiology*, editor. 017, 1-34. 12-1-2001. IPH/EPI REPORTS.

Ref Type: Report

- (37) Van Casteren V, Haelterman M. Enregistrement du cancer par le réseau des médecins vigie 1990-1997 : une validation externe. *IPH / Epidemiology*, editor. 017, 1-34. 12-1-2001. IPH/EPI REPORTS.

Ref Type: Report

- (38) Yuen ST, Chung LP, Leung SY, Luk IS, Chan SY, Ho JC et al. Colorectal carcinoma in Hong Kong: epidemiology and genetic mutations. *Br J Cancer* 1997; 76(12):1610-1616.

- (39) Wahrendorf J. An estimate of the proportion of colo-rectal and stomach cancers which might be prevented by certain changes in dietary habits. *Int J Cancer* 1987; 40(5):625-628.

- (40) Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1572-1575.

- (41) Jedrychowski W, Steindorf K, Popiela T, Wahrendorf J, Tobiasz-Adamczyk B, Kulig J et al. Alcohol consumption and the risk of colorectal cancer at low levels of micronutrient intake. *Med Sci Monit* 2002; 8(5):CR357-CR363.

- (42) Steindorf K, Jedrychowski W, Schmidt M, Popiela T, Penar A, Galas A et al. Case-control study of lifetime occupational and recreational physical activity and risks of colon and rectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(4):363-371.

- (43) Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 294(8):914-923.

- (44) Oliver RTD. Screening for colorectal cancer. *The Lancet* 1993; 341:1033.

- (45) Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(22):1603-1607.

- (46) Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. *Clin Radiol* 1984; 35(6):425-431.

- (47) Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355(9211):1211-1214.

- (48) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334(3):155-159.

- (49) Ransohoff DF, Lang CA. Small adenomas detected during fecal occult blood test screening for colorectal cancer. The impact of serendipity. *JAMA* 1990; 264(1):76-78.

- (50) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334(3):155-159.

- (51) Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(3):162-168.
- (52) Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(2):132-141.
- (53) Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289(10):1288-1296.
- (54) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334(3):155-159.
- (55) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW et al. Randomised controlled trial of occult faecal blood screening for colorectal cancer. *The Lancet* 1996; 148:1472.
- (56) Kronborg O, Fenger C, Olse J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *The Lancet* 1996; 348(november 30):1467.
- (57) Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(5):434-437.
- (58) Kewenter J, Bjork S, Haglund E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62(3):645-651.
- (59) Bertario L, Russo A, Crosignani P, Sala P, Spinelli P, Pizzetti P et al. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study. *Eur J Cancer* 1999; 35(6):973-977.
- (60) Faivre J, Tazi MA, El Mrini T, Lejeune C, Benhamiche AM, Dassonville F. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case control study. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4):680-683.
- (61) Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Effect of Fecal Occult Blood Testing on Mortality from Colorectal Cancer - A Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118:1-6.
- (62) Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001216.
- (63) Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(22):1603-1607.
- (64) Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3418-3422.
- (65) Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21(6 Suppl):273S-309S.

- (66) Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314):1291-1300.
- (67) Hoff G, Thiis-Evensen E, Grotmol T, Sauar J, Vatn MH, Moen IE. Do undesirable effects of screening affect all-cause mortality in flexible sigmoidoscopy programmes? Experience from the Telemark Polyp Study 1983-1996. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10(2):131-137.
- (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(4):414-420.
- (69) Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A Case Control Study of Screening Sigmoidoscopy and Mortality from Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:653-657.
- (70) 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(12):904-910.
- (71) Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Hawes RH. The yield of a second screening flexible sigmoidoscopy in average-risk persons after one negative examination. *Gastroenterology* 1994; 106(3):593-595.
- (72) Hurlstone DP, Karajeh MA, Shorthouse AJ. Screening for colorectal cancer: implications for UK and European initiatives. *Tech Coloproctol* 2004; 8(3):139-145.
- (73) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale [see comments] [published errata appear in *Gastroenterology* 1997 Mar;112(3):1060 and 1998 Mar;114(3):625]. *Gastroenterology* 1997; 112(2):594-642.
- (74) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27):1977-1981.
- (75) 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(6):812-815.
- (76) Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(3):162-168.
- (77) Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, Lieberman DA, Weiss DG, Johnston TK. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(3):307-314.
- (78) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27):1977-1981.
- (79) Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112(1):24-28.

- (80) Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997; 84(9):1274-1276.
- (81) Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(1):73-78.
- (82) Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; 317(7152):182-185.
- (83) Kewenter J, Brevinge H. Endoscopic and surgical complications of work-up in screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(6):676-680.
- (84) Blakeborough A, Sheridan MB, Chapman AH. Complications of barium enema examinations: a survey of UK Consultant Radiologists 1992 to 1994. *Clin Radiol* 1997; 52(2):142-148.
- (85) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale [see comments] [published errata appear in *Gastroenterology* 1997 Mar;112(3):1060 and 1998 Mar;114(3):625]. *Gastroenterology* 1997; 112(2):594-642.
- (86) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27):1977-1981.
- (87) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale [see comments] [published errata appear in *Gastroenterology* 1997 Mar;112(3):1060 and 1998 Mar;114(3):625]. *Gastroenterology* 1997; 112(2):594-642.
- (88) Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology* 2001; 219(3):685-692.
- (89) Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS. CT colonography: single- versus multi-detector row imaging. *Radiology* 2001; 219(2):461-465.
- (90) Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, III, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1496-1503.
- (91) Miao YM, Amin Z, Healy J, Burn P, Murugan N, Westaby D et al. A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 2000; 47(6):832-837.
- (92) Spinzi G, Belloni G, Martegani A, Sangiovanni A, Del Favero C, Minoli G. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):394-400.
- (93) Akerkar GA, Yee J, Hung R, McQuaid K. Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(3):310-315.

- (94) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5):759-767.
- (95) Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26):2704-2714.
- (96) Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6):1393-1403.
- (97) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(1):27-43.
- (98) Prévention, Dépistage et Prise en Charge des Cancers du Colon. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 1998.
- (99) Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126(7):1674-1680.
- (100) Steele RJC. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 329(7458):133-0.
- (101) Steele RJ, Parker R, Patnick J, Warner J, Fraser C, Mowat NA et al. A demonstration pilot trial for colorectal cancer screening in the United Kingdom: a new concept in the introduction of healthcare strategies. *J Med Screen* 2001; 8(4):197-202.
- (102) Hakama M, Hoff G, Kronborg O, Pahlman L. Screening for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2005; 44(5):425-439.
- (103) Grazzini G, Castiglione G, Isu A, Mantellini P, Rubeca T, Sani C et al. Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience. *Tumori* 2000; 86(5):384-388.
- (104) Grazzini G, Castiglione G, Ciabattini C, Franceschini F, Giorgi D, Gozzi S et al. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(1):19-26.
- (105) Pedersen KE, Elwood M. Current international developments in population screening for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2002; 72(7):507-512.
- (106) Winawer SJ. Screening of colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 14(4):699-722.
- (107) Prévention, Dépistage et Prise en Charge des Cancers du Colon. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 1998.
- (108) Prévention, Dépistage et Prise en Charge des Cancers du Colon. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 1998.
- (109) Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJW. 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(7524):1047.
- (110) Health for all targets. The health policy for Europe. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 1993.

- (111) Morbidat. Brussel: Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie, 1995.
- (112) Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(12):906-916.
- (113) Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(22):1603-1607.
- (114) Prévention, Dépistage et Prise en Charge des Cancers du Colon. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), 1998.