

Actualités et nouveaux outils dans le dépistage du cancer colorectal

Objectifs pédagogiques

- Quels sont les résultats actuels du dépistage organisé du CCR en France ?
- Quelles seront les conséquences pratiques de l'utilisation du test immunologique ?
- Quelles sont les autres techniques de dépistage du CCR ?
- États des lieux des pratiques à l'étranger et recommandations internationales ?

Introduction

Le dépistage organisé du cancer colorectal (DOCCR) repose en France sur la présélection d'une population cible par un test de dépistage, la recherche de saignement occulte dans les selles, suivi, en cas de positivité, d'un examen diagnostique, la coloscopie. Cette stratégie, initiée dans une vingtaine de départements pilotes en 2003, à la suite de 4 larges études de population [1-4], a été ensuite généralisée à l'ensemble du territoire national. Les spécificités propres à ces deux étapes, les critères prédictifs d'efficacité, la méthodologie, les résultats attendus et ceux observés, ainsi que les freins et facteurs limitants sont aujourd'hui bien documentés. Il existe une grande variabilité de pratiques dans le domaine du DOCCR dans le monde et en Europe ; malgré des recommandations émises par la Communauté Européenne [5], chaque pays développe sa stratégie propre avec un niveau d'investissement

variable des pouvoirs publics. Cette revue a pour objectif de faire le point sur les modalités actuelles du dépistage de CCR à la lumière des travaux scientifiques récents, des stratégies nationales et des résultats disponibles.

Bref rappel – Situation du problème

Il existe plusieurs stratégies de dépistage selon le niveau de risque du CCR. La présente mise au point ne concerne que la population à risque moyen relevant d'un dépistage organisé systématique.

Les patients à risque élevé (ATCD personnels ou familiaux de CCR et/ou de polyadénomes colorectaux, colites inflammatoires...) relèvent en effet d'emblée d'un dépistage par coloscopie selon les recommandations de l'HAS puis de l'INCa. Ces groupes à risque ainsi que les patients symptomatiques sont de fait exclus du dépistage organisé ; les médecins traitants ont un rôle important à jouer à ce stade pour orienter les patients dans la bonne filière.

Pour les patients à risque très élevé, une prise en charge spécifique a été mise en place centrée sur les consultations d'oncogénétique dont l'activité augmente régulièrement.

Enjeu du dépistage et critères d'efficacité d'un test de dépistage

Les impératifs du dépistage sont différents selon que l'on considère l'inté-

Patrice Pienkowski

rêt collectif au niveau d'une population et l'intérêt individuel d'une personne. En matière de dépistage organisé, mettant en jeu les ressources des pouvoirs publics, les critères d'efficacité d'un programme national peuvent revêtir plusieurs niveaux d'exigence au premier rang desquels figurent a) la réduction de la mortalité globale au niveau de la population cible et b) la diminution de l'incidence de la maladie dans la population générale. La réduction de la mortalité chez les patients bénéficiaires du test (c) et d) la réduction du risque sont des bénéfices à l'échelon individuel. Enfin e) le taux de découverte de lésion (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) caractérise la performance du test considéré sans forcément préjuger de son intérêt réel en matière de dépistage.

Concernant les études dites « populationnelles », il convient de bien distinguer la population cible définie comme l'ensemble des individus concernés par le dépistage, la population invitée, correspondant à l'ensemble des individus ayant reçu une invitation à participer et la population testée chez qui le test de dépistage a effectivement été réalisé.

Stratégies de dépistage et/ou de prévention

Le dépistage se définit comme la mise en évidence d'une lésion tumorale asymptomatique infra-clinique à un stade précoce et donc potentiellement

■ P. Pienkowski (✉) Clinique du Pont de Chaume, 82017 Montauban cedex, France
Tél. : 33 (0)5 63 68 34 90 – Fax : 33 (0)5 63 68 34 88
E-mail : ppienkowski@clinique-pontdechaume.fr

curable. La prévention concerne en sus la mise en évidence et le traitement de lésions précancéreuses c'est-à-dire les polyadénomes colorectaux. Les recommandations communes de l'American Cancer Society, de la Multi-Society Task Force on CRC et de l'American College of Radiology (ACS-MSTF-ACR) distinguent deux catégories de tests [6] : les tests fécaux qui détectent prioritairement les cancers et les explorations morphologiques (« Structural colon tests ») susceptibles de détecter également les lésions précancéreuses contribuant ainsi à la fois au dépistage et à la prévention.

État des lieux du dépistage en France

Après une première phase d'expérimentation menée dans 23 départements pilotes entre 2002 et 2007, le dépistage organisé du cancer colorectal a été ensuite progressivement généralisé à l'ensemble du territoire sur la base d'un cahier des charges précis publié au Journal Officiel (Arrêté du 29 septembre 2006, n° 295). Il repose exclusivement sur la stratégie classique en deux temps associant la recherche de saignement occulte dans les selles (test de sélection) et une coloscopie (examen diagnostique de référence). Il est actuellement proposé tous les 2 ans aux hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans asymptomatiques et sans facteur de risque, soit environ 17 millions de personnes correspondant à la population cible, à risque moyen. Le test et sa lecture sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

Toutes ces stratégies actuelles de dépistage organisé du CCR, reposent sur 4 études pivotales européennes et nord-américaine publiées dans les années 1990 et 2000 ayant démontré une réduction de mortalité en population générale [1-4]. En France, le dépistage est basé sur le test HemocultTMII non réhydraté (Beckman Coulter, Brea, Californie) avec une sensibilité de 50 %, une spécificité de

98 % et un taux de positivité moyen de 2,7 %. Il est ainsi établi que cette stratégie permet de diminuer de 15 % à 20 % la mortalité par cancer colorectal dans la population à condition que la participation de la population soit d'au moins 50 %.

Depuis le début de cette campagne en 2003, 9,5 millions de tests ont été réalisés, 13 545 cancers dépistés et 54 000 patients découverts porteurs d'adénomes dont plus de la moitié à haut risque [7]. Les enquêtes de pratique régulièrement diligentées par la SFED montrent une montée progressive en puissance des examens réalisés après test HemocultTM positif sur la dernière décennie jusqu'à près de 5 % des 1 200 000 examens en 2011, soit environ 55 000 coloscopies [7].

Selon les statistiques de l'InVS, 5 millions de Français ont participé au programme de dépistage organisé sur la période 2010-2011, c'est-à-dire près d'un tiers de la population cible. Malgré l'investissement des pouvoirs publics et les moyens mis en œuvre, les résultats sont en donc en-deçà des objectifs et des recommandations européennes : la participation de la population est en effet insuffisante, ne dépassant pas 32 % au niveau national pour la période 2010-2011 et 34 % pour la période 2009-2010. La participation est de plus inégale selon les régions (47,5 % en Bourgogne, 8,3 % en Corse) et 5 départements seulement affichent un taux de participation supérieur à 45 %. Ces résultats mitigés diminuent l'impact du dépistage en terme de réduction de mortalité au niveau de la population générale ainsi que le ratio coût/efficacité même si, bien sûr, le bénéfice individuel persiste pour tous ceux qui s'y soumettent.

Certains freins ont été clairement identifiés, pouvant guider les axes d'amélioration, notamment au cours des études EDIFICE 1 et EDIFICE 2 menées en 2005 et 2008 [8, 9]. Les principaux facteurs limitant sont le manque de sensibilisation de la population (36 % « ne se sentent pas concernés »), l'implication inégale des

professionnels de santé notamment les médecins traitants (30 % seulement recommandent systématiquement le dépistage à leurs patients), la négligence, certains facteurs comportementaux (peur du résultat, procédure contraignante et peu séduisante...) et/ou socio-économiques touchant à la couverture sociale et la précarité, sans oublier la mauvaise connaissance des modalités du dépistage (selon une enquête barométrique INCa/BVA réalisée en janvier 2009, 33 % des personnes interrogées citent la coloscopie comme examen de première intention).

Des progrès restent donc à faire car le dépistage du CCR tel qu'il est pratiqué actuellement ne remplit pas tous ses objectifs. Le plan cancer stipule qu'il faut favoriser l'adhésion et la fidélisation de la population, réduire les inégalités d'accès et surtout améliorer l'implication des médecins traitants par une meilleure formation, une information et un suivi personnalisé. Le déploiement progressif de l'utilisation du test immunologique qui a de meilleures performances devrait aussi contribuer à améliorer la participation et les résultats (cf. *infra*).

En raison de ces limites (sensibilité moyenne, non spécificité de l'hémoglobine humaine, lecture non automatisée...) et du développement de tests plus performants, la recherche de saignement occulte dans les selles par tests au gâïac ne représente plus aujourd'hui la stratégie optimale [10].

Techniques disponibles

Généralités – classification

On distingue les méthodes directes ou morphologiques au premier rang desquelles les techniques endoscopiques, coloscopie et rectosigmoïdoscopie (RSS) et de manière plus récente la vidéocapsule colique (VCC), ainsi que les techniques radiologiques, lavement baryté en double contraste, coloscopie virtuelle ou coloscanner et la colo-IRM. Dans la littérature anglo-saxonne,

Tableau I. Avantages et inconvénients du test immunologique et du test au gaïac (sources INCa [15])

| | Test Immunologique | Test au Gaïac |
|--|--|---|
| Spécificité | <ul style="list-style-type: none"> • Spécifique de la globine et de l'hémoglobine humaine • Plus spécifique des saignements colorectaux • Détecte des saignements plus faibles | Non spécifique de l'hémoglobine humaine, basée sur l'activité peroxydasique de l'hème |
| Performances | <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité entre 70 et 85 % • Spécificité entre 95 et 98 % • Taux de détection de cancer × 2 et d'adénomes avancés × 2 à 4 • Nombre de coloscopies × 2 à 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité de 50 % • Spécificité de 98 % • Moins de faux positifs donc moins de coloscopies « inutiles » |
| Nombre de prélèvements | 1 à 2 à réaliser sur 2 selles | 6 prélèvements à réaliser sur 3 selles |
| Stabilité | <ul style="list-style-type: none"> • Test en phase liquide • Risque hétérogène de protéolyse de la globine qui augmente avec le délai et la T° (> 20°) | <ul style="list-style-type: none"> • Test en phase solide • Activité peroxydasique stable pendant 14 jours |
| Lecture | <ul style="list-style-type: none"> • Automatisée • Quantitative ou semi-quantitative • Ajustement possible du seuil de positivité | <ul style="list-style-type: none"> • Visuelle colorimétrique : lecture instantanée unique à 1 mn • Qualitative : positive ou négative |
| Coût du test | 1,5 à 3,5 € | 1,16 € |
| Coût de la procédure (achat, lecture, envoi, retour) | 5,2 à 9,75 € | 6,84 € |

ces méthodes sont qualifiées d'explorations structurelles (« Structural exams »). Les méthodes indirectes regroupent :

- la détection de sang dans les selles (« Stool based tests ») par méthode au gaïac (gFOBT), ou test immunologique (iFOBT pour immunologic Fecal Ocult Blood Test, ou FIT pour Fecal Immunological Test) ;
- les tests reposant sur l'analyse de l'ADN fécal ;
- les tests sériques reposant sur la recherche d'altérations génétiques et l'étude de la méthylation de l'ADN.

Tests utilisant la recherche de sang dans les selles (en dehors des tests au gaïac)

Tests immunologiques

Les tests immunologiques reposent sur la détection de l'hémoglobine humaine et non de l'hème grâce à l'utilisation d'anticorps mono- ou polyclonaux spécifiques de la globine. La méthode présente un certain nombre d'avantages : elle est sélective d'un saignement d'origine colorectale et humaine, elle s'affranchit de contraintes alimentaires et permet une lecture automatisée. La lecture par automate garantit une meilleure fiabilité et reproductibilité, permet de choisir le seuil de

positivité, d'analyser un grand nombre de prélèvements, de minimiser l'erreur humaine et de renforcer l'assurance qualité. La réalisation du test est simple ce qui est susceptible d'améliorer le taux de participation au programme ; le dispositif se présente comme un tube en plastique dont le bouchon est relié à un bâtonnet portetampon qui est appliqué sur la selle. Le test se fait sur un prélèvement de selles unique au lieu de 6 prélèvements sur 3 jours avec le test Hemoccult™.

Les études comparatives disponibles [11, 12] montrent que le taux de participation (de l'ordre de 60 %) est supérieur avec le test immunologique d'environ 12 points par rapport au test au gaïac (respectivement 60 *vs* 47 % et 62 *vs* 50 %). Dans toutes les études publiées [11-13], les performances du test immunologique sont également supérieures. À seuil de positivité identique, le taux de détection des cancers et des adénomes avancés est plus élevé [13] ; le choix d'un seuil de positivité à 4 ou 5 % multiplie le taux de détection des CCR par 2 et celui des adénomes avancés par 3 à 4. Là est d'ailleurs tout le problème de la décision politique car cette amélioration de la détection se fait au prix d'un nombre nettement plus élevé de coloscopies [14]. Deux larges études françaises en cours confirment la supériorité du test

immunologique sur le test au gaïac [15, 16].

Par leur acceptabilité et leurs performances, les tests immunologiques représentent donc un progrès considérable par rapport au test Hemoccult™. Les avantages et inconvénients respectifs des 2 techniques sont résumés dans le Tableau I.

Sont actuellement disponibles, deux tests quantitatifs, FOB-Gold™ (Beckman Coulter, USA), et OC-Sensor™ (Eiken, Japon) et un test semi-quantitatif, Magstream™ (Fujirebio, Japon).

Les résultats convergents montrent donc que les tests immunologiques sont supérieurs aux tests au gaïac à la fois en terme d'acceptabilité et de performances et devraient permettre une plus forte réduction de la mortalité par CCR. Dans la mesure où il n'est pas envisageable de refaire des études de population avec ces nouveaux marqueurs, les tests immunologiques doivent devenir le test de référence pour le dépistage du CCR dans le cadre d'une stratégie en 2 temps.

En France, le test immunologique est recommandé par l'HAS depuis 2008 pour remplacer le test au gaïac et inscrit comme objectif dans le plan cancer 2009-2013 (action 16.3). Un rapport récent de l'INCa [16] précise les conditions de passage aux tests immu-

nologiques : un seul prélèvement au seuil de 100 ng/ml avec le test OC-Sensor, 117 ng/ml avec le FOB-Gold et seuil fabriquant de 20 ng/ml pour le Magestream™. La mise à disposition du test immunologique initialement attendue en France en 2013 est reportée à 2014, une fois connus les résultats de l'appel d'offre européen.

Tests utilisant la biologie moléculaire

Les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale ont permis l'identification de marqueurs moléculaires prometteurs pour le dépistage précoce et non invasif des CCR [17]. Les anomalies des gènes qui régulent la physiologie des cellules coliques et interviennent dans la cancérogénèse, peuvent être détectées au sein de l'ADN des cellules exfoliées dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire après amplification par PCR. C'est le cas notamment des mutations de certains gènes, parmi lesquels les gènes APC, Kras et P53, et des anomalies de méthylation de gènes promoteurs (Wif1, SFRP, Septin 9, Vimentin...). Le champ des recherches dans le domaine de la biologie moléculaire est vaste, notamment en ce qui concerne le choix du marqueur : acides nucléiques (ADN, ARN) ou protéines, le type de test : test sérique, urinaire ou fécal ainsi que la cible : recherche de mutation ou anomalie de méthylation de l'ADN.

Trois études ont évalué initialement la performance des premiers tests à base d'ADN fécal chez des individus asymptomatiques [18-20] avec des résultats discordants, notamment en terme de sensibilité. Des tests de nouvelle génération sont en cours de développement mais, au-delà des performances diagnostiques, les données cliniques actuelles sont encore insuffisantes en dépistage de population, notamment en terme d'acceptabilité et d'intervalle de suivi. Certains essais en cours paraissent particulièrement promet-

teurs, comme le Cologuard™, le ColoHybriTest™ et le Septin9™. Le Cologuard™, test fécal multi-marqueurs développé à la Mayo Clinic, fait l'objet d'une large étude comparative avec le FIT (DeeP-C, Exact Science Corporation, NCT01397747) dont les résultats sont attendus courant 2013. Le projet ColoHybridotest™ est à la base de l'essai français VATNIMAD (NCT01270360) coordonné par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris chez les patients asymptomatiques ayant un FOBT positif. Les anomalies de méthylation sont à la base du développement de tests sériques, notamment le test Sept9™ (Epi proColon test™, Epigenomics, Berlin) qui a fait l'objet de nombreuses études préliminaires puis d'une large étude prospective chez près de 8 000 patients asymptomatiques avec une spécificité de 88 % et une sensibilité de 67 % pour le test de première génération [21]. Les résultats semblent encore plus prometteurs avec le test de seconde génération avec notamment une spécificité et une valeur prédictive négative de plus de 99 %.

À ce jour, ces méthodes sont en cours de développement et des études cliniques sont encore nécessaires. Comme pour les marqueurs pronostiques et les marqueurs prédictifs de réponse thérapeutique, la biologie moléculaire devrait permettre dans un avenir proche de simplifier le dépistage du CCR [22]. Un test de dépistage sérique du CCR présenterait, tout particulièrement, de multiples avantages, notamment en terme de facilité et d'acceptabilité, car susceptible d'améliorer la participation, à condition d'en maîtriser les coûts encore très élevés de l'ordre de 100 € par individu pour le test le moins cher.

Méthodes endoscopiques « conventionnelles »

Coloscopie totale

Contrairement au test Hemocult™, nous ne disposons à ce jour d'aucune étude permettant d'affirmer une

réduction de mortalité par CCR en population générale après coloscopie de dépistage. Il existe toutefois des arguments indirects forts tirés d'études observationnelles suggérant l'efficacité potentielle de la coloscopie.

Les travaux du National Polyp Study (NPS) ont clairement démontré, dès 2003, que la polypectomie endoscopique permettait de réduire l'incidence du CCR [23]. Tout récemment, la même équipe apporte la preuve d'une réduction significative de mortalité [24]. L'actualisation de cet important travail multicentrique nord-américain, portant sur une cohorte de 2 600 individus inclus entre 1980 et 1990, avec un suivi médian de 16 ans, montre en effet une réduction de mortalité par CCR de 53 % (RR = 0,47) après exérèse d'adénomes chez les patients ayant eu une coloscopie complète.

De nombreuses études ont également montré une réduction du risque de CCR dans les années suivant une coloscopie normale ou sans adénome pouvant aller jusqu'à 72 % à 10 ans [25-28]. Ces travaux [26, 27] sont à l'origine du choix d'un intervalle de 10 ans entre deux coloscopies de dépistage lorsque cette stratégie est adoptée.

Il a été suggéré que le bénéfice de la coloscopie, notamment en terme de mortalité, se limiterait au colon gauche [29-31]. Les deux travaux canadiens considérés présentent des particularités méthodologiques susceptibles d'en atténuer la portée : dans l'étude de Baxter [29], le pourcentage d'atteinte du cœcum n'est que de 83 % quand l'examen est fait par un gastroentérologue, ce qui est le cas dans un tiers des procédures; il en est de même dans l'étude de Singh où la coloscopie index est réalisée par un gastroentérologue ou un interniste dans 37 % des cas seulement [30].

Une étude cas-témoins allemande récente [32] montre une réduction de mortalité après coloscopie de 85 % pour les CCR distaux et de 57 % pour les CCR proximaux : dans cette étude de population, les patients ayant eu

une coloscopie dans les 10 dernières années ont une réduction de risque de 77 %.

Globalement, les meilleurs résultats sont toutefois obtenus pour les cancers distaux, ce qui illustre les difficultés de détection des lésions néoplasiques dans le côlon droit, résultante de multiples facteurs : qualité de la préparation, exploration incomplète après l'angle droit et fréquence plus élevée des lésions non-polypoides.

La coloscopie étant l'examen diagnostique final de toute stratégie de dépistage, sa qualité doit être parfaite. Certains critères de qualité ont été avancés [33, 34] : préparation parfaite, technique individuelle liée à la fois au matériel et à l'expérience de l'opérateur avec comme objectif la visualisation du cœcum dans 95 % des cas au moins, taux de détection de polypes et/ou d'adénomes et le temps de retrait [35]. Le taux de détection des adénomes, reflet d'une exploration attentive, serait en effet un facteur prédictif de cancer d'intervalle [36] dont la fréquence est estimée entre 1 et 7 % selon les séries [25, 37]. De grandes disparités inter-opérateur ont été observées tant aux USA [34, 38-40] qu'en France [41] avec un ratio de 1 à 3 pour le nombre d'adénomes réséqués. Une étude française récente suggère de retenir comme critère de qualité individuel le nombre moyen de polype (NMP) avec un seuil de 0,8 [42].

Ces données favorables à l'échelon individuel ne sont toutefois pas complètement transposables aujourd'hui à un dépistage en population en raison des problèmes d'adhésion à la coloscopie de première intention, notamment en Europe. Les études cas-témoins ne prennent pas en compte la participation de la population et les résultats présentés correspondent à un objectif théorique de participation de 100 %. Les inconvénients de la coloscopie ont été largement discutés, limitant son recours en accès direct (coût, préparation, arrêt de travail, anesthésie, effets secondaires) ou le conditionnant aux

Tableau II: Comparaison des études sur le dépistage en population du CCR par la sigmoïdoscopie

| | Atkins [48] UK (2010) | Segnan [49] SCORE™ Italie (2011) | Hoff [50] Norvège (2009) | Schoen [51] PLCO Trial USA (2012) |
|---------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|---|
| Période | 1994-1999 | 1995-1999 | 1999-2000 | 1993-2001 |
| Méthodologie | RSS unique 55-64 ans | RSS 55-64 ans | RSS unique 55-64 ans | 2 RSS (3/5 ans) 55-74 ans |
| Effectifs : population | | | | |
| - contactée | 368 142 | 236 568 | | |
| - sélectionnée | 170 000 | 56 532 (*) | 55 730 | 154 900 |
| - randomisée | 57 230 | 17 140 | 13 820 | 77 450 |
| Suivi médian | 11 ans | 10,5 ans | 7 ans | 12 ans |
| RSS | | | | |
| - réalisées | 40 748 | 9 911 | 64 653 | |
| - participation | 71,2 % | 57,8 % | 64,8 % | 83,5 % |
| Taux de coloscopie : | | | | |
| - si test positif | | 93 % | 97 % | 77 % |
| - en population | 5 % | 8,4 % | | 21,9 % |
| Incidence (ITT) | | | | |
| - global | 23 % | 18 % | NS | 21 % |
| - colon G/Dt | 36 - 2 % | 24-9 % | | 29 - 14 % |
| Mortalité (ITT) | | | | |
| - global | 31 % | NS | NS | 26 % |
| - colon G/Dt | | | | 50-3 % |

(*) Questionnaire envoyé à 236 568 individus, 56 532 réponses (24 %), 43 010 intéressés (18 %), randomisés après exclusions : 34 296 (14,5 %). ITT : « Intention de traiter »

ressources socio-économiques et sanitaires disponibles ; proposer une coloscopie à tout adulte entre 50 et 75 ans tous les 10 ans mobiliserait ainsi une capacité d'examen de 250 millions d'individus pour l'Europe et les États-Unis [43].

La coloscopie est donc un examen efficace pour réduire le risque, l'incidence et la mortalité par CCR chez les individus qui en bénéficient. Des études contrôlées et randomisées sur le dépistage du CCR par coloscopie en population générale sont actuellement en cours ou en projet, notamment en Europe du Nord (Étude NordICC) [44] et en Espagne [45] ainsi qu'aux États-Unis mais les résultats définitifs de ces études ne seront pas connus avant quelques années.

Rectosigmoïdoscopie

Plusieurs arguments plaident pour la sigmoïdoscopie (RSS) comme examen de dépistage du CCR : nette prédominance des lésions sur le colon gauche, préparation colique plus facile, absence

d'anesthésie, relative meilleure acceptabilité... Des études cas-témoins ont par le passé démontré l'intérêt de la RSS dans le dépistage du CCR [46, 47] ; cette technique, très en vogue au Royaume-Uni où elle est réalisée le plus souvent par des professionnels non médicaux, notamment les infirmières, n'a jamais connu de véritable engouement en France, notamment comme examen diagnostique. Des études récentes (Tableau II) apportent des arguments nouveaux et relancent le débat [48-51].

Si l'on excepte l'étude norvégienne, publiée sous forme de rapport intermédiaire, les 3 études montrent une réduction d'incidence du CCR de l'ordre de 20 %, et pour deux d'entre elles une réduction de mortalité à 10 ans, principalement pour colon gauche.

La méthodologie diverge sur un certain nombre de points. Dans les études anglaise et italienne au design très superposable, le choix de la population cible se fait en deux temps, d'abord par

une pré-sélection d'individus motivés ayant témoigné leur intérêt pour le dépistage, qui sont ensuite randomisés. Cette procédure majeure artificiellement le taux de participation à la RSS et optimise les résultats. Comme l'ont fait remarquer certaines critiques, si la population ayant refusé de participer avait été prise en compte dans l'analyse finale, le taux de participation à la RSS ne serait plus, dans l'étude anglaise, que de 32 % et le gain estimé de mortalité de 16 %, soit du même ordre qu'avec le gFOBT [52]. Cette auto-sélection d'une population volontaire limite la généralisation des résultats à la population source. L'étude américaine diffère sur d'autres points de méthodologie : la RSS est répétée au bout de 3 ou 5 ans et le taux global de recours à la coloscopie totale (sur l'ensemble de la population) est de 22 %, nettement plus important que dans les études européennes (5 et 8,4 %), expliquant probablement le gain d'incidence observé au niveau du colon proximal.

Au total, les études récentes démontrent qu'une recto-sigmoidoscopie unique réalisée avant 60 ans est capable de réduire l'incidence et la mortalité du CCR distal dans une population sélectionnée ; lorsqu'elle est répétée et couplée à une coloscopie en cas de dépistage positif, une réduction d'incidence est également observée au niveau du colon proximal.

Autres méthodes d'imagerie

Coloscanner

Le coloscanner, encore dénommée coloscopie virtuelle, CT colonographie, CT colonoscopie, CT pneumocolon [53] est un examen d'imagerie colique qui repose sur l'acquisition fine, en scanner hélicoïdal d'un côlon propre, distendu à l'air ou au dioxyde de carbone avec interprétation des données sur images 2D et reconstructions 3D. Les arguments en sa faveur pour le dépistage du CRC sont indirects, reposant principalement sur l'aptitude à la détection de lésions. Plusieurs études

comparatives montrent que le coloscanner détecte plus de 90 % des patients avec polypes supra-centimétriques [54-56] et 96 % des cancers [53]. Dans cette dernière méta-analyse, la prévalence du CCR dans le sous-groupe de 4883 patients asymptomatiques était de 0,5 %. Comme pour les cancers découverts à l'occasion d'un dépistage par test Hemocult™, les cancers détectés par coloscanner sont à un stade plus précoce que les formes symptomatiques [57]. Les performances du coloscanner sont donc, pour les polypes supra-centimétriques et les cancers, comparables à celles de la coloscopie.

Toutefois la sensibilité diminue pour les lésions comprises entre 6 et 10 mm et *a fortiori* pour les lésions de moins de 6 mm [56]. Quand l'histologie est disponible, le coloscanner ne détecte que 55 % de polyadénomes avancés de plus de 6 mm [58]. La problématique des lésions de moins de 6 mm n'est pas marginale puisque le risque de lésion avancée est estimé à 1,7 % [59] et il n'est pas encore clairement établi si de petits polypes peuvent être suivis par coloscanner en toute sécurité. Les référentiels concernant le coloscanner recommandent donc une coloscopie systématique en cas de découverte d'au moins un polype de 6 mm ou plus [6].

Par rapport à la coloscopie, le coloscanner a des avantages : c'est un examen peu invasif, ne nécessitant pas d'anesthésie, sûr avec un faible risque de perforation [60], d'acceptabilité probablement meilleure : 34 vs 22 % dans une étude néerlandaise [61] ; il a aussi quelques inconvénients (outre des performances inférieures pour les lésions de petite taille), notamment la nécessité de coloscopie avec nouvelle préparation en cas d'examen positif et le risque théorique d'irradiation. Toutefois, ces arguments subjectifs et non quantifiables sont difficiles à prendre en compte pour formuler des recommandations scientifiques.

Il n'y a pas d'étude multicentrique prouvant la validité de la colo-IRM

dans le dépistage des cancers du colon. La disponibilité des IRM et le coût de ces examens sont des facteurs limitants. La place de la colonographie par résonance magnétique dans l'arsenal radiologique diagnostique n'est pas encore bien documentée, mais comme cette méthode n'utilise pas les rayons X, elle a clairement le potentiel pour devenir une alternative au coloscanner.

Au total, le coloscanner présente des performances identiques à la coloscopie pour le dépistage de polypes de plus d'un cm et des cancers. Les recommandations ne sont cependant pas consensuelles : lorsque le coloscanner est validé, il se positionne comme un test de sélection, au même titre que le test Hemocult™ et doit être suivi, lorsqu'il est positif, d'une coloscopie diagnostique. En France, l'HAS ne recommande pas le coloscanner comme test de dépistage du cancer colorectal en première intention ; la méthode est par contre validée après test fécal positif en cas de contre-indication à la coloscopie, comme pour les procédures diagnostiques.

Lavement Baryté (LB)

Aucune donnée scientifique récente ne permet de documenter l'intérêt du LB dans le dépistage du CCR ; cette technique tend à disparaître aussi du domaine du diagnostic, depuis la démonstration en 2005 de performances inférieures à celles du coloscanner dans la détection de polypes supra-centimétriques [62].

Vidéocapsule colique (VCC)

L'évaluation de la VCC dans le dépistage du CCR a fait l'objet d'études publiées avec la capsule de première génération et de deux plus récentes avec la capsule de deuxième génération ; elle porte à ce jour sur un peu plus de 1000 patients. Sur les premières études, la sensibilité globale pour la détection de polypes de plus de 6 mm était de 64 % et la spécificité de 84 % [63]. L'évolution technologique a permis d'améliorer ensuite les

performances avec une sensibilité de 84 à 89 %, quelle que soit la taille des polypes et donc dès 6 mm [64,65] ; la spécificité est de 90 % pour les lésions supracentimétriques mais il persiste encore des faux positifs pour les lésions de 6 à 10 mm. Comme pour la coloscopie, dont la VCC peut constituer une alternative diagnostique en cas d'échec ou de contre-indication, la qualité de la préparation est primordiale et conditionne les performances ; le taux d'exploration moyen du cœcum dans les études disponibles est ainsi de 83 %.

Un consensus récent d'experts, sous l'égide de l'ESGE, considère [66] que la VCC est une méthode sûre potentiellement intéressante chez les sujets à risque moyen, mais souligne la nécessité d'études cliniques spécifiques au dépistage.

Aucune des recommandations européennes ou américaines ne propose à ce jour la VCC comme technique de dépistage du CCR.

Quelles stratégies de dépistage ? Bref aperçu des pratiques dans les autres pays

État des lieux en Europe

La Commission Européenne, dans une directive de décembre 2003, recommande une stratégie de dépistage en 2 temps reposant sur la réalisation d'un test fécal tous les 1 à 2 ans dans la tranche d'âge 50-74 ans. Des recommandations plus nuancées, prenant en compte les travaux récents, ont été publiées par des experts auprès de la Commission Européenne en 2010 [5]. Le FOBT reste la méthode de référence ; le rythme ne doit pas excéder tous les 2 ans et la cible « minimale » est la population entre 60 et 64 ans, chaque État membre étant libre de l'étendre à des tranches d'âges plus jeunes ou plus âgées en fonction de ses ressources. La supériorité du test immunologique est validée mais son utilisation en lieu et place du test au

Tableau III. Recommandations pour le dépistage du CCR aux États-Unis en 2008 [71]

| Stratégie | ACS-MSTF-ACR | USPSTF | ACG |
|-------------------------------|--|---|--|
| gFOBT Annuel | Oui (si sensibilité du test >50 %) | Oui | Oui (Uniquement test très sensible) |
| FIT | Oui (si sensibilité du test >50 %) | Oui | Oui Test de référence |
| DNA fécal | Oui (si sensibilité du test >50 %) | Non | Oui tous les 3 ans |
| RSS Tous les 5 ans | Oui Exploration de 40 cm ou jusqu'à l'angle gauche | Oui En association au FOBT tous les 3 ans | Oui Tous les 5 à 10 ans |
| LB | Oui Uniquement par défaut des autres techniques | Non | Non |
| Coloscanner Tous les 5 ans | Oui Avec coloscopie si polype ≥ 6 mm | Non | Oui |
| Coloscopie Tous les 10 ans | Oui | Oui | Oui Méthode préférée |

ACS : American Cancer Society, MSTF : MultiSociety Task Force ; ACR : American College of Radiology, USPSTF : US Preventive Service Task Force, ACG : American College of Gastroenterology, FOBT : Fecal Occult Blood Test (g pour gaïac), FIT : Fecal Immunological Test.

gaïac n'est pas formellement recommandée. Les avancées de la RSS sont prises en compte mais son utilisation doit être associée au respect de critères de qualité et une évaluation systématique des résultats, des effets secondaires et du coût ; la population cible est la tranche d'âge 55-64 ans et l'intervalle optimal d'au minimum 10 ans. Tenant compte de son impact sur l'incidence et la mortalité du CCR, une coloscopie peut être envisagée vers 55 ans, à renouveler tous les 10 à 20 ans. Les techniques en cours d'évaluation (ADN fécal, coloscanner et VCC) n'ont à ce jour aucune place dans le dépistage organisé du CCR

Malgré tout, les pratiques sont très variables en Europe où cohabitent programmes nationaux de dépistage, programmes régionaux, actions d'évaluation, études pilotes et études contrôlées [67]. Le FOBT s'est imposé en France, en Finlande, au Royaume Uni et en Italie ; l'Angleterre propose depuis peu la RSS comme alternative ou méthode complémentaire dans le cadre d'une stratégie combinée. En Italie, la RSS est utilisée dans plusieurs programmes régionaux depuis 2007. Le test immunologique est utilisé aux Pays-Bas. L'Allemagne, l'Autriche, le Luxembourg

et la Pologne privilégient la coloscopie. Certains pays comme le Danemark, la Norvège, la Hongrie, l'Espagne et le Portugal n'ont pas de stratégie clairement définie pour le dépistage du CCR. D'importantes études contrôlées randomisées sont en cours en Espagne [45], dans les pays scandinaves et la Pologne [44], aux Pays-Bas (coloscopie *vs* coloscanner) [68] et en Norvège (RSS *vs* test immunologique) [69] qui devraient d'ici une dizaine d'années apporter les réponses à de nombreuses questions et faire évoluer nos pratiques.

État des lieux aux États-Unis

Aux États-Unis, la mortalité par CCR diminue régulièrement depuis 1980 et l'incidence depuis 1985 [70] ; cette évolution est en partie liée au développement du dépistage, le nombre d'individus dépistés ayant dépassé le seuil de 50 % en 2005. Les recommandations des différentes sociétés et organisations américaines (American Cancer Society, Multy-Society Task Force, American College of Radiology et American College of Gastroenterology) ont été mises à jour en 2008 [6, 71, 72]. Ces recommandations laissent une grande latitude dans le choix du test de dépistage (Tableau III). Toutefois

l'ACS-MSTF-ACR exprime une préférence pour les explorations morphologiques permettant à la fois dépistage et prévention [6]. L'American College of Gastroenterology [72] se positionne en faveur de la coloscopie première tous les 10 ans et l'USPSTF considère que les arguments scientifiques ne sont pas suffisants pour préconiser le coloscanner et l'ADN fécal [71]. Dans tous les cas, le test standard au gâïac doit être abandonné au profit de tests plus sensibles ou d'un test immunologique.

La coloscopie s'est imposée aux États-Unis dans les années 1990 comme méthode de dépistage de première intention, grâce à une forte médiatisation et la prise en charge de l'examen par le Medicare à partir de 2001. Pour de nombreux cliniciens et patients, la coloscopie est plus attractive du fait de la sédation, de l'exploration complète du colon et de la possibilité de polypectomie dans le même temps. La sigmoïdoscopie, mal remboursée, est de ce fait peu utilisée [70]. Cette stratégie pragmatique a permis une amélioration progressive du taux de couverture de la population (toutes stratégies confondues, FOBT dans l'année ou endoscopie basse dans les 10 ans) qui a dépassé 50 % et atteint en 2006, 60 % à 70 % dans une vingtaine d'états [73]. L'adhésion de la population est nettement meilleure pour les méthodes endoscopiques (RSS ou coloscopie dans les 10 ans : minimum 51,7 % en Virginie, maximum 73 % dans le Connecticut) que pour le FOBT (8,6 % et 27 % respectivement dans l'Utah et en Californie) [74].

Au Canada, les recommandations de la société canadienne du cancer (CCS-2006) sont proches des recommandations européennes ; celles de l'Association canadienne de Gastroentérologie et de la Canadien Digestive Health Fondation (CAG/CDHF, 2004) reprennent l'essentiel des recommandations américaines en dehors du coloscanner qui n'est pas validé.

Le choix de la stratégie de dépistage doit aussi tenir compte des ressources

locales, humaines et matérielles, et de l'incidence du CCR. L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie définit plusieurs niveaux théoriques de pratique d'exigence décroissante [75].

- Niveau 1 : Coloscopie tous les 10 ans à partir de 50 ans
- Niveau 2 : Coloscopie unique à 50 ans
- Niveau 3 : RSS tous les 5 ans à partir de 50 ans
- Niveau 4 et 5 : RSS unique à 50 ans puis coloscopie diagnostique si RSS positive (niveau 4), ou coloscopie diagnostique uniquement en cas de lésion avancée (niveau 5)
- Niveau 6 : Recherche de sang dans les selles annuelle à partir de 50 ans

Dans cet algorithme, les techniques d'introduction plus récentes, comme l'ADN fécal ou le coloscanner, peuvent être proposées comme alternatives en fonction des ressources disponibles dans le but pragmatique de favoriser la participation du plus grand nombre.

Conclusions

La diminution de l'incidence et de la mortalité par CCR observée aux USA depuis 1985 est, pour partie du moins, la conséquence positive des stratégies de dépistage et de prévention. L'amélioration des connaissances a fait évoluer les pratiques ces 10 dernières années : le dépistage organisé est maintenant recommandé dans de nombreux pays d'Europe et d'Asie, basé principalement sur la recherche de saignement occulte dans les selles. Aux États-Unis, les pouvoirs publics ont clairement opté pour une stratégie ouverte susceptible de favoriser l'adhésion de la population, en laissant un large choix pour le test de dépistage qui majoritairement est la coloscopie. Des progrès restent à faire pour faciliter l'adhésion de la population au dépistage et améliorer des résultats encore insuffisants ; le développement de la biologie moléculaire permettra peut-être de franchir bientôt une étape

essentielle à condition d'en maîtriser les coûts. Tout doit être mis en œuvre pour obtenir la participation du plus grand nombre, quitte à favoriser la diversité des stratégies dans une optique pragmatique, suivant en cela les recommandations européennes. Les différentes stratégies ont leurs avantages et leurs limites dont les patients devraient être informés dans le cadre d'une prise de décision concertée et éclairée ; le dépistage n'est pas qu'une affaire de société, c'est aussi celui de l'individu. Dans tous les cas, le respect de critères de qualités stricts est indispensable.

Remerciements

L'auteur remercie le Pr Jean Faivre pour sa relecture amicale du manuscrit.

Références

État des lieux

1. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
2. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
3. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
4. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in CRC mortality by fecal occult blood screening in a french controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674-80.
5. Segman N, Patnick J, Von Karsa. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg : European Union ; Ed L. IARC 2010.
6. Levin B, Lieberman DA, Mc Farland, et al. Screening and surveillance for early detection of colorectal cancers and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from American cancer

- society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
7. Samaha E. Compte rendu de congrès : la 14^e journée de réflexion de la SFED. Paris, le 28 janvier 2012. *Acta Endosc* 2012;42:143-9.
 8. Viguier J, Calazel-Benque A, Eisenger F, et al. Programmes de dépistage organisé du cancer colorectal : comment optimiser l'efficacité parmi les médecins généralistes. *European Journal of Cancer Prevention* 2011;20: S26-S32.
 9. Calazel-Benque A, Viguier J, Roussel C, et al. Programmes de dépistage organisé du cancer colorectal : comment optimiser l'efficacité dans la population générale. *European Journal of Cancer Prevention* 2011;20:S20-S25.
 10. Faivre J. Dépistage du cancer colorectal : il n'est pas acceptable de retarder le passage aux tests immunologiques. *Hepato Gastro* 2012;19:69-72.

Tests immunologiques

11. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij, et al. Random comparison of guaiac and immunological fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
12. Hol L, Van Leerdam ME, Van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59:62-8.
13. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-4.
14. Institut National du Cancer. Synthèse relative aux modalités de migration vers l'utilisation du test immunologique de dépistage. Rapport 2011. www.e-cancer.fr/
15. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Les tests immunologiques de recherche d'un saignement occulte dans les selles sont supérieurs au test HemocultTM pour le dépistage du cancer colorectal. <http://www.snfge.com/jfhod2012/6317.html>
16. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, et al. Comparaison des performances de deux tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles dans le dépistage du cancer colorectal : une enquête en population générale à risque moyen. <http://www.snfge.com/jfhod2012/6109.html>

Biologie moléculaire

17. Ahlquist DA. Molecular detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2010;138:2127-39.
18. Imperiale TF, Ransohof DF, Steven H, et al. Fecal DNA *versus* Fecal Occult Blood for Colorectal-Cancer Screening in an Average-Risk Population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-14.
19. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screening detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149:441-50.
20. Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, et al. A simplified non invasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2862-70.
21. Weiss G, Rösch T. Potential of a new blood test for colorectal cancer screening. *European Oncology* 2009; 6:51-4.
22. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011;60:116-29.

Coloscopie

23. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
24. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* 2012;366: 687-96.
25. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133:1077-85.
26. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper CT, et al. Five year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-24.
27. Singh H, Turner D, Xue L, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year

interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;295:2366-73.

28. Brenner H, Haug U, Arndt V, et al. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology* 2010;138:870-6.
29. Baxter NN, Meredith A, Goldwasser ScD, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
30. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliever EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1128-37.
31. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right and left sided colorectal neoplasms after colonoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:89-95.
32. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154:22-30.
33. Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1296-308.
34. Lee TJW, Rutter MD, Blanks RG, et al. Colonoscopy quality measures from the NHS bowel screening programme. *Gut* 2012;61:1050-7.
35. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Adenoma detection rate and colonoscopic withdrawal times during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533-41.
36. Kaminski MF, Regula JR, Kraswenska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.
37. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, et al. Prevalence and Predictors of Interval Colorectal Cancers in Medicare Beneficiaries. *Cancer* 2012; 118:3044-52.
38. Lieberman DA, Faigel DO, Logan J, et al. Assessment of colonoscopy quality: results from a multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2009;69: 645-53.

39. Millan MS, Gross P, Manilichet, et al. Adenoma Detection Rate: The Real Indicator of Quality in Colonoscopy. *Dis Colon rectum* 2008;51:1217-20.
40. Chen SC, Rex DK. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:856-61.
41. Bretagne JF, Hamonic S, Piette C, et al. Variations between endoscopists in rates of detection of colorectal neoplasia and their impact on a regional screening program based on colonoscopy after fecal occult blood testing *Gastrointestinal Endoscopy* 2010;71:335-41.
42. Denis B, Sauleau EA, Gendre I, et al. Measurement of adenoma detection and discrimination during colonoscopy in routine practice: an exploratory study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;74:1325-36.
43. Nielsen HJ, Jakobsen KV, Christensen IBJ, et al. Screening for colorectal cancer: possible improvement by risk assessment evaluation? *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1283-94.
44. Kaminski MF, Brretthausen M, Zauber AG, et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2012;44:695-702.
45. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy *versus* fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.
- RSS**
46. Selby JV, Friedman GD, Quensenbery CP, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
47. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy: a case-control study of 32702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904-10.
48. Atkin WS, Edwards R, Kraij-Hans, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-33.
49. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up of the Italian randomized controlled trial – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310-22.
50. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338:b1846.
51. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345-57.
52. Jansen J. Flexible sigmoidoscopy to prevent colorectal cancer. *The Lancet* 2010;376:870-1.
- Coloscanner**
53. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal Cancer: CT colonography and colonoscopy for detection – Systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:343-405.
54. Pickhardt PJ, Choie JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-200.
55. Johnson CD, Mei-Hsiu Chen MMM, Toledano AY, et al. Accuracy of CT Colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008;359:1207-17.
56. Cotton PB, Dirks VL, Pineau BC, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasms. *JAMA* 2004;291:1713-9.
57. Pickhardt PJ, Kim DH, Meiners RJ, et al. Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults. *Radiology* 2010;255:83-8.
58. Regge D, Laudi C, Galatola G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009;301:2453-61.
59. Lieberman DA, Moravec M, Holub J, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening. *Gastroenterology* 2008;135:1100-05.
60. Burling D, Halligan S, Slater A, et al. Potentially serious adverse events at CT colonography in symptomatic patients: national survey of the United Kingdom. *Radiology* 2006;239:464-70.
61. Stoop EM, De Haan MC, De Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy *versus* non cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:55-64.
- LB**
62. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast baryum enema, computed tomographic colonography and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365:305-11.
- VCE**
63. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, et al. Capsule endoscopy *versus* colonoscopy for the detection of polyps et cancer. *N Engl J Med* 2009;361:264-70.
64. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, et al. Prospective multicenter performance evaluation of a second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41:1026-31.
65. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, et al. Second generation colon capsule compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74:581-9.
66. Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012;44:527-36.
- Europe, USA et monde**
67. Pox C, Schmiegel W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy* 2007;39:168-73.
68. Netherlands Trial Register. Population screening for colorectal cancer by colonoscopy or CT-colonography in the Netherlands.. <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?tc=1829>
69. Cancer Registry of Norway. <http://www.kreftregisteret.no/en/Cancer-prevention/Screening-for-colorectal-cancer/>

70. Lieberman DA. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology* 2010;138:2115-26.
71. US preventive services task force. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:627-37.
72. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American college of gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-50.
73. CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). <http://www.cdc.gov/brfss/>
74. National Cancer Institute. <http://statacancerprofiles.cancer.gov/index.html>
75. Winawer S, Classen M, Lambert R, et al. Colorectal cancer screening: practice guideline. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf

Les 5 points forts

- ❶ Avec une participation de la population de 32 à 34 %, le dépistage du cancer colorectal tel qu'il est actuellement pratiqué en France ne remplit pas tous ses objectifs. La recherche de saignement occulte dans les selles par tests au gaïac (Hemoccult®) ne représente plus aujourd'hui la stratégie optimale.
- ❷ Les tests immunologiques sont supérieurs aux tests au gaïac à la fois en termes d'acceptabilité et de performances et devraient permettre une plus forte réduction de la mortalité par cancer colorectal. Ils doivent devenir le test de référence pour le dépistage du cancer colorectal dans le cadre d'une stratégie en 2 temps.
- ❸ La coloscopie est un examen efficace pour réduire le risque, l'incidence et la mortalité par cancer colorectal chez les individus qui en bénéficient et des études contrôlées sont en cours pour confirmer son intérêt en population. La coloscopie fait partie des options de dépistage possibles aux États-Unis et figure dans les dernières recommandations européennes.
- ❹ La coloscopie virtuelle présente des performances identiques à la coloscopie pour le dépistage de polypes de plus d'un cm et des cancers. Les recommandations ne sont pas consensuelles. Dans les pays où elle est validée, la coloscopie virtuelle se positionne comme un test de sélection qui doit être complété par une coloscopie si besoin.
- ❺ La recherche de l'ADN fécal n'est pas à ce jour une stratégie validée mais la biologie moléculaire représente une technique d'avenir prometteuse susceptible de faciliter et de simplifier le dépistage du cancer colorectal, notamment grâce au développement de tests sériques.

Question à choix multiple

Question 1

À propos des tests immunologiques, quelles sont les affirmations vraies ?

- A. Les tests immunologiques reposent sur l'utilisation d'anticorps mono- ou polyclonaux spécifiques de la globine
- B. Le taux de participation est supérieur de plus de 10 points par rapport au test au gaïac (Hemoccult®)
- C. Le test se fait sur un prélèvement de selles au lieu de 6 prélèvements sur 3 jours avec le test Hemoccult®
- D. La lecture du test est visuelle par technique colorimétrique et la réponse est binaire : (positive ou négative)
- E. Le choix d'un seuil de positivité à 4 ou 5 % multiplie le taux de détection des cancers colorectaux par 2 et celui des adénomes avancés par 3 à 4 au prix d'un nombre nettement plus élevé de coloscopies

Question 2

À propos des stratégies endoscopiques, quelles sont les affirmations vraies ?

- A. La réduction du risque individuel de cancer colorectal dans les années suivant une coloscopie normale ou sans adénome est de l'ordre de 70 à 80 % à 10 ans
- B. La polypectomie endoscopique permet de réduire l'incidence et la mortalité du cancer colorectal chez les individus qui en bénéficient
- C. Plusieurs études contrôlées et randomisées sur le dépistage du cancer colorectal par coloscopie montrent une réduction de mortalité globale en population générale
- D. Une sigmoïdoscopie unique réalisée avant 60 ans est capable de réduire l'incidence et la mortalité du cancer colorectal distal dans une population sélectionnée
- E. Grâce à l'amélioration de ses performances diagnostiques, la vidéocapsule colique est une option possible comme stratégie de dépistage chez les sujets à risque moyen

Question 3

À propos des recommandations dans les autres pays, quelles sont les affirmations vraies ?

- A. La recherche de saignement occulte dans les selles reste la méthode de référence pour le dépistage organisé du cancer colorectal en Europe ; le rythme ne doit pas excéder tous les 2 ans et la cible « minimale » est la population entre 60 et 64 ans
- B. La Commission européenne a validé les techniques nouvelles comme l'ADN fécal, la coloscopie virtuelle et la vidéocapsule colique
- C. L'American College of Gastroenterology préconise comme stratégie préférentielle la réalisation d'une coloscopie systématique chez tout adulte de plus de 50 ans à renouveler tous les 10 ans
- D. Le Royaume-Uni a validé en 2011 l'association d'une rectosigmoïdoscopie au programme de dépistage par test Hemoccult® dans le cadre d'une stratégie combinée
- E. Aux États-Unis, la participation de la population est meilleure pour la recherche de sang dans les selles que pour les méthodes endoscopiques