

Les cancers d'intervalle après coloscopie

➔ **Patrice Pienkowski**

(✉) Clinique du Pont-de-Chaume, 82017 Montauban Cedex, France

E-mail : ppienkowski@clinique-pontdechaume.fr

Introduction

Le cancer d'intervalle (CCRi) se définit comme un cancer colorectal (CCR), symptomatique ou non, survenant entre deux examens programmés de surveillance ou dans un certain délai après une coloscopie index considérée comme normale. Plusieurs études observationnelles ont montré que le risque de CCR est très faible jusqu'à 10 ans après une coloscopie normale [1-3] et que la détection et l'exérèse des polyadénomes permettaient de réduire l'incidence du CCR et sa mortalité [4, 5]. La coloscopie est ainsi universellement considérée, à juste titre, comme le « gold-standard » de l'exploration colique, en raison notamment d'une sensibilité très élevée, voisine de 95 %. Toutefois cette protection n'est pas totale : l'impact de la coloscopie sur la prévention CCR est moindre au niveau du côlon proximal [6-8] et des cancers d'intervalle peuvent survenir, principalement au niveau du côlon droit. Le CCRi est un problème majeur pour le dépistage du CCR et une hantise constante des endoscopistes. Soulevant le problème des lésions oubliées, même s'il ne s'agit pas de la seule et unique explication, le CCRi constitue de ce fait un indice de performance globale de la coloscopie, souvent associé aux critères de qualité de l'examen, notamment le taux de détection lésionnel (TDA), comme l'ont bien démontré des études récentes [9, 10].

Bref rappel / situation du problème

Définition

La définition du CCRi est principalement épidémiologique et clinique : le taux de CCRi correspond au pourcentage de cancers découverts dans l'intervalle de 2 examens par rapport à l'ensemble des cancers diagnostiqués sur la période concernée. Certains

auteurs utilisent l'expression de CCR postcoloscopie ou « Post Colonoscopy Colo Rectal Cancers » (PCCRCs) [11, 12]. Dans les études publiées, les critères diagnostiques de CCRi ne sont pas univoques : le critère le plus communément admis est un CCR survenant entre 6 mois et 3 ans après une coloscopie considérée comme normale [13, 14] mais le délai peut être élargi à 5 ans [12, 15]. Certains distinguent des CCRi précoces survenant dans les 3 ans et les CCRi différés, découverts après la 3^e année de suivi et jusqu'à 10 ans [10, 16]. Dans tous les cas, les CCR diagnostiqués dans les 6 mois suivant une coloscopie sont arbitrairement considérés comme des cancers colorectaux « détectés » (CCRd) [10, 17, 18].

Les données issues d'études populationnelles sont relativement abondantes, à la fois nord-américaines [13-15, 17-19], et européennes [12, 14, 20]. Les chiffres tirés de ces études sont susceptibles d'être plus proches de la réalité que les séries hospitalières sélectionnées mais peuvent à l'inverse être affectés par la qualité des examens (complétude et qualité de la préparation) notamment pour les travaux les plus anciens.

Le taux de lésions méconnues peut être considéré comme un moyen d'évaluation indirect ; le taux de polypes ou polyadénomes méconnus au cours d'une coloscopie peut être appréhendé par les études en tandem (ou « back to back ») au cours desquelles 2 coloscopies sont réalisées le jour même. Dans le travail de Van Rijn [21] compilant les données de 6 études antérieures à 2006, le taux de polyadénomes méconnus était de 2,1 %, 13 % et 26 % respectivement pour les lésions de plus de 10 mm, de 5 à 10 mm et de moins de 5 mm. Dans l'étude de Rex [22], le risque de méconnaître un polype de plus de 10 mm était de 6 %. Il est probable qu'avec les progrès technologiques et l'importance de plus en plus grande accordée à la qualité des préparations, ces chiffres ne soient inférieurs aujourd'hui.

Objectifs pédagogiques

- Définition du cancer d'intervalle
- Quelle est sa fréquence ?
- Quels seraient les moyens pour l'éviter ?
- Aspects médico-légaux

Il est aussi possible d'appréhender la problématique des lésions méconnues grâce aux études comparatives avec d'autres techniques, notamment le coloscanner [23, 24] ; ce taux est estimé entre 11 et 17 % pour les lésions supracentimétriques.

Estimation du problème / Fréquence des CCRi

La fréquence des CCRi est estimée entre 2,9 et 7,9 % dans les études populationnelles et entre 0,6 et 9 % dans les autres études (Tableau I).

Sur l'ensemble des publications disponibles portant sur 224 156 individus, le taux cumulé de CCRi est de 4,2 % (n = 9 522) ; il est de 5,6 % dans les 9 études populationnelles.

La variabilité de la fréquence des CCRi dans la littérature s'explique par plusieurs facteurs : le critère diagnostique retenu (3 ou 5 ans, voire plus), la méthodologie de l'étude prospective ou rétrospective, la nature de la population étudiée (dépistage ou patients symptomatiques). Dans le travail d'Imperiale par exemple (non listé dans le tableau ci-dessus), le taux de CCR à 5 ans chez les individus à risque moyen, sans polyadénome à la coloscopie index, est extrêmement faible [2].

Si l'on considère qu'environ 1 million de CCR est diagnostiqué chaque année dans le monde, le nombre de CCRi peut être estimé entre 30 et 50 000 par an [32].

À titre de comparaison, le risque de CCRi après test fécal, dans les séries initiales, est supérieur à 50 %, ce qui signifie, dans ce cas précis, qu'il y a autant de CCR découverts entre 2 tests qu'à l'occasion du dépistage : 51,3 % dans l'étude de Nottingham [33], 55,2 % dans l'étude de Funen [34], 59,3 % dans l'étude bourguignonne [35] et 52 % dans une étude écossaise plus récente [36]. Le taux de CCRi est de ce point de vue un reflet fidèle de la sensibilité de l'examen considéré.

Caractéristiques/spécificités des CCRi

Stade de diagnostic et pronostic

Les données disponibles sont discordantes : pour certains, les CCRi sont diagnostiqués à un stade plus précoce que les CCR sporadiques [14, 15] ; c'est l'inverse pour d'autres travaux [16] ou

Tableau I. Taux de CCRi dans les études publiées

Études	Taux CCRi	Effectifs	Remarques
Haseman, 1997 [25]	2,3 % 3 ans	47/1 997	Étude rétrospective sur 20 centres Coloscopie et LB
Robertson, 2005 [26]	0,65 % Suivi moyen : 3,7 ans	19/2 915	Compilation de 3 essais de chimioprévention d'adénomes CR
Pabby, 2005 [27]	0,6 %	13/2 079	Étude d'intervention (Dietary Polyp Prevention Trial)
Farrar, 2006 [28]	5,4 % à 5 ans	45/830	Vétérans américains
Sawhney, 2006 [19]§	5,1 % à 5 ans	51/993	Vétérans Minnesota Monocentrique
Bressler, 2007 [13]§	3,4 % à 3 ans	430/12 487	Registre des cancers de l'Ontario
Singh, 2010 [7]§	7,9 % à 3 ans	388/4 883	Registre des cancers du Manitoba
Baxter, 2011 [17]§	9 % à 3 ans	1260/14 064	Registre des cancers d'Ontario (étude observationnelle)
Robertson, 2012 [29]	0,63 % Suivi moyen : 4 ans	58/9 167	Méta-analyse de 8 essais prospectifs nord-américains post-polypectomies
Brenner, 2012 [16]§	5,8 % à 3 ans 18 % à 10 ans	78/433	Population de Rhin-Neckar
Cooper, 2012 [14]§	7,2 % à 3 ans	4192/57 839	SEER/Medicare USA
Huang, 2012 [30]	0,8 % à 5 ans	14/1 794	Chine Étude rétrospective
Wang, 2013 [31]	5,8 % à 3 ans	848/55 008	Cohorte rétrospective MICI
Erichsen, 2013 [20]§	3 % à 5 ans	982 /38 064	Registre national danois
Le Clerq, 2013 [12]§	2,9 % à 5 ans	147/5 107	Registre des cancers des Pays-Bas
Samadder, 2014 [15]§	3,5 % à 3 ans 6 % à 5 ans	91 et 159/2 659	Population de l'Utah
Corley, 2014 [10]	2,7 % à 3 ans 8,2 % à 10 ans (*) Délai moyen : 39 mois	712/8 730	Kaiser Permanente, Californie

(§) Études populationnelles (en bleu).

(*) Dans l'étude du Kaiser Permanente, 2 /3 des CCRi surviennent après la 3^e année ; le taux de CCRi à 3 ans est donc inférieur, de l'ordre de 2,7 %.

Tableau II. Fréquence des CCRi selon la topographie

	Colon Dt « proximaux »	Transverse	Colon G « distaux »	Rectosigmoïde
Singh	11,3 %	11,7 %	6 %	4,8 %
Cooper	9,9 %		4,4 %	
Bressler	5,9 %	5,5 %	2,2 %	
Baxter	12,3 %		6,8 %	
Moyenne	9,8 %		4,8 %	

sans incidence [18-20, 28]. Les CCRi sont volontiers de plus petite taille [12, 28], de morphologie plane [12, 27] ; leur pronostic est meilleur [15] ou identique [19, 20] à celui des cancers détectés.

Topographie

Toutes les séries montrent que les CCRi siègent préférentiellement au niveau du côlon droit [12, 13, 15-18, 20, 28, 29]. Dans l'étude de Cooper [14], 68 % des CCRi siègent au niveau du côlon proxi-

mal vs 48 % des CCRd (p < 0,001). Dans l'étude de Brenner [16], la localisation au niveau du cæcum et du côlon ascendant est significativement associée au CCRi (47,4 % vs 29,1 %, RR : 1,98). Dans l'étude néerlandaise [12], le RR de CCRi proximal en analyse multivariée est de 3,92. Le risque de CCRi est globalement deux fois supérieur au niveau du côlon droit, mais une localisation distale basse, voire rectale, est possible, justifiant aussi une exploration attentive en fin d'examen (Tableau II).

Facteurs prédictifs

Âge et sexe

Dans la plupart des études, les CCRi sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme [13, 16, 20, 31] et chez les sujets âgés de plus de 65 ans [9, 13-15, 26]. Aucune explication claire ne permet de documenter ces constatations.

Pathologies associées

L'existence de comorbidités (maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, diabète, AVC, hépatopathies...) augmente le risque de CCRi dans plusieurs études [12, 14, 18, 20] de même que les antécédents de chirurgie abdominale ou pelvienne chez la femme [13]. Une diverticulose colique augmente de risque d'un facteur 2 à 6 [12-14, 20].

Il est probable qu'une préparation insuffisante, potentiellement plus fréquente chez les personnes âgées et fragiles ayant des comorbidités, augmente le risque de lésion méconnue, de même qu'une diverticulose peut rendre plus difficile l'exploration du segment colique et la détection de certaines lésions.

Antécédents

Le risque de CCRi est majoré en cas de polyadénomes découverts lors de la coloscopie index [14, 15, 18] ainsi qu'en cas d'histoire familiale de CCR [12, 15, 31]. Au cours des MICI [31], le risque de CCRi est trois fois supérieur (15,8 % vs 5,8) et la prédominance sur le côlon droit disparaît, suggérant le rôle des foyers de dysplasie plane (DALM) plus régulièrement répartis sur le côlon et tout aussi difficiles à détecter sur le côlon distal que sur le côlon proximal.

Les principaux facteurs prédictifs de CCRi liés au patient sont résumés dans le tableau III.

Dans la pratique, une attention toute particulière doit donc être portée aux coloscopies réalisées chez les patients âgés ayant des comorbidités importantes, chez ceux porteurs d'une MICI, en cas d'antécédents de chirurgie abdominopelvienne, en présence d'une diverticulose et en cas d'antécédents familiaux de CCR ou des polyadénomes lors de l'examen précédent.

Expertise de l'opérateur

La majorité des études montre que lorsque la coloscopie est réalisée par un

Tableau III. Principaux facteurs de risque de CCRi liés au patient

	RR ou % comparés	Référence
Comorbidités		
• Plus de 3 comorbidités	1,89 (1,68-2,14)	Cooper [14]
• Comorbidités sévères	2,2 (1,8-2,6)	Erichsen [20]
• Insuffisance coronaire	39,5 vs 23,7 %	Le Clercq [12]
Diverticulose	6,0 (5,57-6,46)	Cooper [14]
	6,1 (5,1-7,3)	Erichsen [20]
	6,04 (4,48-8,14)	Bressler [13]
	1,92 (1,47-2,49)	Singh [1]
	47,6 vs 25,4 %	Le Clercq [12]
Polyadénomes à la coloscopie index	1,74 (1,62-1,87)	Cooper [14]
	2,96 (2,0-4,38)	Samadder [15]
	5,20 (3,81-7,02)	Singh [1]
ATCD familiaux de CCR 1^{er} degré	2,27 (1,24-4,16)	Samadder [15]
	5,4 vs 1,6 %	Le Clercq [12]
Antécédent de chirurgie abdominale ou pelvienne	1,64 (1,41-1,92)	Wang [31]
	1,43 (1,05-1,96)	Bressler [13]
Colite inflammatoire	1,24 (0,94-1,61)	Singh [1]
	3,07 (2,23-4,21)	Wang [31]
	14 [10-20]	Erichsen [20]

gastroentérologue, le risque de CCRi est moindre que lorsqu'il s'agit d'un endoscopiste d'autre spécialité [14, 25, 31], notamment un omnipraticien (« family practice ») [13, 18], un interniste [13], ou un chirurgien généraliste ou digestif [17, 37]. Ces données proviennent principalement d'études canadiennes, pays où la coloscopie peut être réalisée par des praticiens de différentes spécialités ; elles étaient à l'origine des résultats défavorables de la coloscopie en matière de protection contre les CCR proximaux, uniquement liés à des problèmes méthodologiques.

Le risque de CCRi est moindre lorsque la coloscopie initiale est réalisée par un endoscopiste ayant un taux d'examen complet ≥ 95 % (vs ceux avec un taux < 80 %) que ce soit pour les localisations proximales ou distales [17]. Même si 2 autres études n'observent pas de différence suivant l'expertise de l'opérateur [12, 28], ces facteurs opérateurs-dépendant soulignent l'importance de la formation et de l'expertise technique.

Mécanismes explicatifs

Les causes de CCRi sont généralement classées en 2 groupes : les cancers liés à la procédure (lésions oubliées, qualité de l'examen, surveillance inadéquate, résection incomplète) que l'on peut

qualifier d'opérateur-dépendants et ceux liés à des facteurs biologiques (cancers *de novo*) ou patients-dépendant [32]. Certains suggèrent comme explication supplémentaire, le non respect des recommandations de suivi [12] ou une erreur de diagnostic histologique lors des biopsies initiales [29].

Trois études ont analysé la contribution respective des mécanismes de CCRi. Dans l'étude néerlandaise [12], la part des cancers méconnus, des cancers après résection incomplète et des cancers *de novo* est estimée à 77,6 %, 8,8 % et 13,6 % respectivement ; dans la méta-analyse de Robertson [29], 52 % des CCRi sont rattachés à des lésions méconnues, 19 % à des résections incomplètes et 24 % à des nouvelles lésions. Par contre, dans une étude chinoise [30], la moitié des CCRi serait liée à une exérèse incomplète (Tableau IV).

Dans ces 3 séries, les CCRi directement imputables à un facteur technique, « endoscopiste-dépendant » (lésion oubliée ou résection incomplète) représentent entre 70 et 80 % des cas. D'autres études, d'effectifs variables, font état de chiffres complémentaires :

- 55 % des CCRi imputables à la procédure dans une étude d'intervention américaine [27] ;
- 70 à 80 % liés à des lésions oubliées dans l'étude de Pohl [38] ;

Tableau IV. Répartition des CCRi selon le mécanisme dans 3 études internationales

	Lésions oubliées	Résection incomplète	Cancer <i>de novo</i>
Le Clerq (*)	77,6 %	8,8 %	13,6 %
Robertson (**)	52 %	19 %	24 %
Huang	36 %	50 %	14 %

(*) Incluant à hauteur de 19,8 % le non respect des recommandations de suivi.

(**) Non compris 5 % liés à des erreurs de détection histologique.

Tableau V. Variabilité interobservateur du taux de détection des adénomes (TDA)

	Effectif		TDAmín	TDAmáx
Bretagne [45]	n = 3 262	• 1 adénome	25,4 %	46,8 %
	Dépistage populationnel	• 2 adénomes	5,1 %	21,7 %
		• 3 adénomes	2,7 %	12,4 %
		• adénome avancé	14,2 %	28,0 %
		• CCR	6,3 %	16,4 %
Lee [43]	n = 36 460	• tout adénome	21,9 %	59,8 %
	Dépistage populationnel			
Imperiale [46]	n = 2 664	• tout adénome	7,0 %	44 %
	Dépistage	• adénome avancé	0 %	13 %
Barclay [47]	n = 2 053	• tout adénome	9,4 %	32,7 %
	Dépistage	• adénome avancé	1,3 %	9,1 %
Chen [39]	n = 10 034	• 1 adénome	14,0 %	34,6 %
	Série hospitalière	• 2 adénomes	2,9 %	13,4 %
		• 3 adénomes	0,5 %	5,8 %
		• adénome avancé	1,0 %	2,7 %
Corley [10]	n = 314 872	• tout adénome	7,4 %	52,5 %
	Dépistage populationnel			

– entre 10 et 27 % de CCRi liés à une résection insuffisante de polyadénome [27-28, 39-41].

Au total, et pour faire simple, les lésions oubliées représenteraient environ 2/3 des CCRi (60 %), les résections incomplètes 1/4 (23 %) et les CCRi « *de novo* » moins de 1/5 (17 %).

Lésions oubliées

Les lésions oubliées rendent donc compte du plus gros contingent des CCRi. C'est le problème majeur qui est directement lié à la qualité de l'examen et la méticulosité de l'exploration colique. Les données récentes du National Health Service britannique [42] montrent une diminution progressive de la fréquence du CCRi de 15,9 % à 5,1 % entre 2001 et 2012, soit 3 fois moins en l'espace de 10 ans, à mettre probablement au crédit de l'amélioration de la qualité des coloscopies.

Les critères de qualité généralement retenus pour les coloscopies de dépis-

tage sont [43] : le taux de détection des adénomes (TDA), le taux de détection de polypes (TDP), le temps de retrait, la complétude de l'examen (ou taux d'intubation caecal), le taux de rétrovision rectale, le taux de polypectomie, le score de préparation et le taux d'événements indésirables.

Le TDA est clairement corrélé au risque de CCRi ; dans l'étude de Kaminski [9], le risque de CCRi diminue de manière très significative au-delà d'un seuil de TDA de 20 % (2,4 % vs 22 % en deçà). Dans le travail récent du Kaiser Permanente Institut [10], portant sur un effectif nettement plus important, le risque de CCRi est inversement corrélé de manière linéaire avec le TDA : 1 % d'amélioration du TDA est prédictif d'une réduction de 3 % du risque de CCRi ; cette relation est valable pour les cancers du côlon proximal et distal, les CCRi précoces (survenant dans les 3 ans) et des CCRi retardés (entre 3 et 10 ans). Des données comparables sont obtenues avec la rectosigmoidoscopie et le risque de CCRi au niveau du côlon distal [44].

Plusieurs études internationales documentent une grande variabilité interendoscopistes pour le taux de détection des adénomes [10, 39, 45-48] (Tableau V).

Dans l'étude française de Bretagne [45], la variabilité interendoscopiste n'influence pas la détection de CCR mais est un facteur prédictif indépendant pour la détection des polyadénomes. Dans l'étude d'Imperiale [46], le taux de détection des polypes (TDP) est directement corrélé à la durée globale de la procédure endoscopique. Dans l'expérience anglaise du NHS [43], le TDA varie selon le sexe (52,9 % chez l'homme et 36,5 % chez la femme) et l'âge (44 % avant 65 ans et 48,2 % au-delà). Il est corrélé au temps de retrait et à la complétude de l'examen.

Un temps de retrait de plus de 6 mn serait fortement corrélé au TDA : 28,3 % vs 11,8 %, $p < 0,001$ pour l'ensemble des polyadénomes, 6,4 % vs 2,6 %, $p = 0,005$ pour les lésions avancées [47], et la performance de la coloscopie serait encore améliorée par un temps de retrait plus long de l'ordre de 10 mn [48]. La variabilité interindividuelle de l'anatomie colique rend ce paramètre difficilement reproductible ; un examen minutieux et vigilant au retrait, notamment en arrière des haustrations coliques [49, 50] est une recommandation plus consensuelle.

Récidive locale / polypectomie incomplète (« ineffective polypectomy »)

La théorie de CCRi développée sur récurrence locale après exérèse incomplète de polyadénomes repose sur des séries rétrospectives constatant la survenue de CCR précocement sur le même segment colique [15, 28, 40].

Elle est étayée par des études histologiques, notamment celle de l'étude CARE (Complete Adenoma REsection study [51] montrant que le taux de résidu adénomateux sur les berges d'une polypectomie est d'environ 10 %. Le risque de résection incomplète augmente avec la taille du polype (17,3 % et 6,8 % pour les polypes de plus et de moins d'un cm respectivement) ; il est plus élevé pour les polypes festonnés (31 vs 7,2 % ; RR = 3,7) et il existe là aussi une grande variabilité interendoscopiste (entre 22,7 et 6,5 %).

Ces éléments justifient de porter une grande attention à la qualité technique

des polypectomies, surtout en cas de lésion plane ou sessile de grande taille. Le problème est également susceptible de concerner les lésions de plus petite taille pour lesquelles le choix de la technique d'ablation peut s'avérer déterminant. Ainsi, l'exérèse de polypes de 5 mm à la pince « froide » exposerait à un risque de résection incomplète et devrait être réservée aux polypes « diminutifs » de 1 à 3 mm [52] et pour les lésions de 5 à 9 mm l'exérèse à l'anse diathermique semble plus sûre que l'exérèse à l'anse froide avec un taux de résection complète de 92,2 et 79,1 % respectivement [53]. De fait, dans le programme national autrichien de dépistage, le risque de résection incomplète de polypes de plus de 5 mm est estimé à 17 % après exérèse à la pince « froide » et 6,2 % après polypectomie à l'anse [54].

Les récentes recommandations de la HAS pour la surveillance colique après polypectomie endoscopique [55] posent comme prérequis une exérèse complète R0 et préconisent un contrôle endoscopique rapproché (dans les 3 mois) en cas de résection macroscopique ou microscopique incomplète.

Facteurs biologiques : carcinogenèse accélérée, cancer *de novo*

Les facteurs biologiques interviennent aussi dans le déterminisme des CCRi.

Les CCRi sont volontiers associés à des anomalies génotypiques comme les anomalies de méthylation et une instabilité microsatellitaire [17, 19, 28, 56].

Dans l'étude du Minnesota [19], les CCRi expriment près de 4 fois plus souvent une instabilité microsatellitaire (MSI+) que les CCRd (30,4 vs 10,3 %, $p = 0,03$) et cette association est encore plus forte pour les tumeurs proximales (RR = 17,5, $p = 0,008$).

La majorité des CCR MSI+ est sporadique, en rapport avec une méthylation du gène promoteur MLH1 à l'origine d'erreurs de réparation de l'ADN. Les CCR MSI+ sporadiques sont caractérisés par une prédominance proximale, une faible différenciation et un pronostic favorable [19] ; leur croissance est plus rapide et ils siègent plus fréquemment au niveau du côlon droit [10, 19, 57].

Les données fondamentales de biologie moléculaire des CCRi sont parcellaires et émanent de la même équipe ; le phénotype CIMP (CpG Island methylator phenotype) serait associé au risque de

CCRi (indépendamment du statut MSI) [58], contrairement aux mutations BRAF [59] et KRAS [60].

CCRi et polypes festonnés (PF)

Il a été suggéré que les PF seraient les principaux précurseurs des CCR MSI+ sporadiques [57]. Ainsi, la filière des polypes festonnés, caractérisée par des défauts de méthylation, un phénotype endoscopique sessile de détection difficile et une topographie préférentielle sur le côlon droit, pourrait être une explication uniciste au développement des CCRi mais les facteurs confondants sont multiples : CCRi, lésions planes, lésions festonnées, anomalies génétiques (méthylation et instabilité microsatellitaire) sont aussi plus fréquents au niveau du côlon droit et la résection de PF, comme il a été dit, est plus fréquemment incomplète que celle des lésions non festonnées [51].

Comment l'éviter, comment s'en prémunir

Un certain nombre de précautions méritent d'être prises, avant, pendant et après la coloscopie pour se prémunir de cette éventualité, comme le suggère Douglas Rex dans un article récent consacré aux problèmes médico-légaux posés par les CCRi [61]. En effet, la responsabilité des praticiens est de plus en plus souvent mise en cause aux USA pour mauvaise pratique ou négligence, quand un CCR est diagnostiqué dans les années suivant une coloscopie considérée comme normale. Certains suggèrent même de considérer un CCRi comme une complication de la coloscopie [32].

Avant l'examen

Traditionnellement dévolue à la présentation des complications potentielles du geste, l'information préalable doit aussi porter sur le risque de lésion méconnue et son estimation [32]. À ce stade, connaître, et pouvoir communiquer si la demande en est faite, son TDA est un élément positif ; chaque praticien est encouragé à s'autoévaluer régulièrement sur ce point.

Pendant l'examen

Les facteurs « endoscopiste-dépendant » étant à l'origine de la grande majorité des CCRi, ils doivent faire l'objet en

priorité de toute notre attention. Plusieurs éléments permettent d'étayer l'attention portée à la qualité de l'examen :

- l'examen du rectum : certains CCRi étant localisés au niveau du rectum, il convient de faire un TR diagnostique complet (a « *full finger examination* ») et non une simple lubrification du canal anal ;
- la qualité de la préparation doit être quantifiée à l'aide de scores (Boston par exemple) en sachant que ce qui compte, c'est l'état final de la muqueuse au terme de lavage-aspiration éventuel pendant l'examen. L'US Multi-Society Task Force considère qu'une préparation correcte permet la détection de polypes de 6 mm et plus [50]. L'utilisation de préparation en 2 temps (« *Split dosing* »), conforme à de nombreuses recommandations [62, 63], est un gage de sérieux et de perfectionnisme. Prendre des photos de plusieurs segments coliques propres est un élément de preuve supplémentaire [64]. Dans tous les cas, la meilleure protection de l'endoscopiste est de se prévaloir d'une préparation « bonne » ou « excellente » sur tout le cadre colique, preuves à l'appui ;
- complétude de l'examen. La prise d'une photo de la fossette appendiculaire (et/ou de l'iléon) est le meilleur moyen de prouver que l'exploration a été complète ; de même la rétrovision rectale permet de documenter l'exploration attentive de la zone anorectale ;
- temps de retrait. Le temps de retrait minimal de 6 mn, initialement proposé par certaines recommandations [50, 64], fait débat et ne s'est pas imposé en France comme une recommandation consensuelle. Toutefois ce concept tend à devenir un « standard médico-légal » dont il paraît difficile de s'affranchir. En cas de litige, un temps de retrait suffisant (facilement documenté par l'horaire des photos prises au niveau de la fossette appendiculaire et de la ligne pectinée) tend à prouver que l'examen est de qualité et le praticien réceptif.

Rédaction du compte-rendu

La démarche qualité doit être formalisée dans le compte-rendu descriptif standardisé de qualité (« *High quality data reporting* ») [32]. Tous les éléments

cités ci-dessus doivent y figurer (TR, exploration minutieuse du côlon droit, qualité finale de la préparation, iconographie cœcale...), de même que la présence de lésions associées notamment une diverticulose, la description précise et détaillée des lésions ainsi que la technique de résection. Le texte doit ainsi traduire l'importance accordée à la qualité.

Après l'examen

Certains CCRi ne sont ni des lésions oubliées ni des récidives locales après exérèse incomplète mais d'authentiques CCR de croissance rapide ou cancers « *de novo* ». La recherche de critères associés à ces formes de CCR, notamment l'instabilité micro-satellitaire ou le phénotype CIMP peut s'avérer utile pour démontrer l'absence de négligence.

L'hépatogastroentérologue avisé doit donc : 1) connaître les éléments bibliographiques pertinents, notamment ceux relatifs au risque de lésions méconnues et à la filière des cancers *de novo*, 2) déterminer régulièrement dans le cadre de son DPC ou plus simplement dans une démarche qualité son Taux de Détection d'Adénome, 3) respecter scrupuleusement les recommandations pour une coloscopie de qualité et 4) formaliser cet effort de qualité dans un compte-rendu circonstancié à visée médico-légale.

La réduction du risque de CCRi passe donc par un certain nombre de mesures [65] : préparation colique en 2 temps (« *Split-dosing* »), optimisation des techniques du retrait, polypectomies complètes (« R0 ») et analyse histopathologique minutieuse des pièces enlevées pour adapter et individualiser le rythme de surveillance.

Conclusion

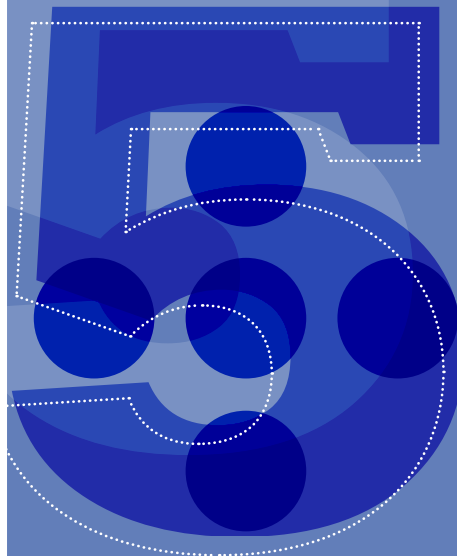
Plus de 75 % des CCRi sont explicables par un défaut de procédure, principalement des lésions méconnues lors de l'examen initial. Ceci justifie d'améliorer les critères de qualité de la coloscopie avec une attention toute particulière à la détection et à l'exérèse complète des lésions planes du côlon droit. Certaines données sont anciennes, voire obsolètes, comme la réalisation de coloscopies par des omnipraticiens ou en cabinet, mentionnées dans certains articles initiaux nord-américains.

En France, les coloscopies sont toutes réalisées par des praticiens spécialisés ayant reçu une formation initiale de qualité. L'importance croissante accordée aux critères de qualité des coloscopies, le niveau d'exigence de plus en plus élevé et les progrès technologiques devraient conduire à mieux maîtriser le risque de CCRi. La connaissance des facteurs opérateurs-dépendants permet la mise en place d'actions d'amélioration des pratiques professionnelles visant à un haut niveau de qualité ; l'identification de spécificités biologiques devrait aider à l'identification de sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier d'une surveillance plus rapprochée. Enfin, les patients doivent être informés que même une coloscopie réunissant tous les critères de qualité requis peut être prise en défaut.

Références

- 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.
- 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.
- 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.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, *et al*. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
- 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.
- Baxter NN, Meredith A, Goldwasser ScD, *et al*. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
- 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;139:128-37.
- 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.
- Kaminski MF, Regula J, Ewa Kraszewska, *et al*. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.
- Corley DA, Jensen CD, Marks AR, *et al*. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med* 2014;370:1298-306.
- Haug U, Regula J. Interval cancer: nightmare of colonoscopists. *Gut* [gutjnl-2013-305686](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305686) Published Online First: 8 August 2013
- Le Clercq CMC, Bouwens M, Rondagh E, *et al*. Post colonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2013;0:1-7. doi:10.1136/gutjnl-2013-304880
- Bressler B, Paszat LF, Chen Z, *et al*. Rates of New or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy and Their Risk Factors: A Population-Based Analysis. *Gastroenterology* 2007;132:96-102.
- Cooper GS, Xu F, JS. Barnholtz Sloan, *et al*. Prevalence and Predictors of Interval Colorectal Cancers in Medicare Beneficiaries. *Cancer* 2012;118:3044-52.
- Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, *et al*. Characteristics of Missed or Interval Colorectal Cancer and Patient Survival: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2014;146:950-60.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case control study. *Gut* 2012;61(11):157682.
- Baxter N, Sutradhar R, Forbes SS, *et al*. Analysis of Administrative Data Finds Endoscopist Quality Measures Associated With Postcolonoscopy Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2011;140:65-72.
- Singh H, Nugent Z, Demers AA, *et al*. Rate and Predictors of Early / Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy in Manitoba: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2588-96.
- Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, *et al*. Microsatellite instability in interval colon cancer. *Gastroenterology* 2006;131:1700-5.
- Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, *et al*. Characteristics and Survival of Interval and Sporadic Colorectal Cancer Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1332-40.
- Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, *et al*. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
- Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, *et al*. Colonoscopic Miss Rates of Adenomas Determined by Back-to-Back Colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-8.
- Pickhard DT, Nugent PA, Mysliwiec PA, *et al*. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004;141:352-9.
- Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, *et al*. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;127:41-8.
- Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY, *et al*. Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals. *Gastrointest Endosc* 1997;45:451-5.
- Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, *et al*. Colorectal Cancer in Patients Under Close Colonoscopic Surveillance. *Gastroenterology* 2005;129:34-41.
- Pabby A. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc* 2005;61:385-91.

28. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, *et al.* Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1259-64.
29. Robertson DJ, Lieberman DA, Sidney J, Winawer SJ, *et al.* Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 2013;0:1-8. doi:10.1136/gutjnl-2012-303796
30. Huang Y, Gong W, Su B, *et al.* Risk and cause of interval colorectal cancer after colonoscopic polypectomy. *Digestion* 2012;86(2): 148-54.
31. Wang YR, Cangemi JR, Loftus EV, *et al.* Rate of early / missed Colorectal Cancers after colonoscopy in older Patients with or without Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:444-9.
32. Sanduleanu S, Masclee M, Meijer GA. Interval cancers after colonoscopy: insights and recommendations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:550-4. Published online 21 August 2012; doi:10.1038/nrgastro.2012.136
33. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, *et al.* Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
34. 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.
35. 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.
36. Steele RJC, McClements P, Watling C, *et al.* Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site. *Gut* 2012;61:576e581. doi:10.1136/gutjnl-2011-300535
37. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, *et al.* Endoscopist speciality is associated with incidence of colorectal cancer after negative colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:275-9.
38. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:858-64.
39. 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.
40. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, *et al.* Interval cancer after total colonoscopy: results of a pooled analysis of eight studies. *Gastroenterology* 2008;134:A111.
41. Leung K, Pinsky P, Laiyemo AO, *et al.* On-going colorectal cancer risk despite surveillance colonoscopy: the Polyp Prevention Continued Follow-up Study. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1112-7.
42. Cheung K, Evison F, Patel P, *et al.* How commonly is colorectal cancer later diagnosed following a colonoscopy that does not report colorectal cancer (an analysis of 11 years of national data in England). *Gastrointest Endosc* 2014;79:AB117-8.
43. Lee TJW, Rutter MD, Blanks RG, *et al.* Colonoscopy quality measures: experience from the NHS bowel cancer screening programme. *Gut* 2012;61:1050-7.
44. Rogal SS, Pinsky PF, Schoen RE. Relationship between detection of adenomas by flexible sigmoidoscopy and interval distal colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:73-8.
45. 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;335-41.
46. Imperiale TF, Glowinski EA, Beth E. Variation in polyp detection rates at screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009;69: 1288-95.
47. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, *et al.* Colonoscopic Withdrawal Times and Adenoma Detection during Screening Colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355: 2533-41.
48. Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, *et al.* Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Program in England. *Endoscopy* 2013;45: 20-6.
49. Lee RH. Quality of colonoscopy withdrawal time technique and variability in adenoma detection rate (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74:138-34.
50. 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 US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1296-308.
51. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, *et al.* Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy – Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. *Gastroenterology* 2013;144:74-80.
52. Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps. A prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1593-600.
53. Kim HS, Hwang HW, Park HJ, *et al.* Cold snare vs hot snare polypectomy for the complete resection of 5-9 mm sized colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2014;79:AB129.
54. Britto-Arias M, Waldmann E, Bannert C, *et al.* Forceps versus snare polypectomies – low adherence to guideline results in incomplete resection. *Gastrointest Endosc* 2014;79: AB401-402. 9 mm sized colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2014;79:AB129.
55. Heresbach D, Marteau Ph. La surveillance endoscopique après polypectomie colique en 2014. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014-la-surveillance-endoscopique-apres-polypectomie-colique-en-2014/>
56. Nishihara R, Wu K, Lichhead P, *et al.* Long-term colorectal incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369: 1095-105.
57. Hawkins N, Ward R. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1307-13.
58. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, *et al.* CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1189-95.
59. Shaikat A, Arain M, Thaygarajan B, *et al.* Is BRAF mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci* 2010;55: 2352-6.
60. Shaikat A, Arain M, Anway R, *et al.* Is KRAS mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci* 2012;57:913-7.
61. Rex DK. Avoiding and Defending Malpractice Suits for Postcolonoscopy Cancer: Advice From an Expert Witness. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:768-73.
62. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, *et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
63. Cohen LB. Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability. *Gastrointest Endosc* 2010;72:406-12.
64. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, *et al.* Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63:S16-S28.
65. Patel SG, Ahnen DJ. Prevention of interval colorectal cancers: what every clinician needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:7-15.



LES CINQ POINTS FORTS

Le cancer d'intervalle (CCRI) correspond à un CCR découvert au-delà du 6^e mois après une coloscopie index et avant la 3^e ou la 5^e année de suivi. Sa fréquence moyenne est estimée à 4,2 %.

Les principaux facteurs de risque liés aux patients sont : l'âge et les comorbidités, une diverticulose colique, des antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, une colite inflammatoire, des antécédents familiaux de CCR au premier degré et la présence de polyadénomes à la coloscopie index.

Les CCRI sont le plus souvent liés à une lésion méconnue lors de la coloscopie initiale (2 cas sur 3) ; les autres causes sont les résections incomplètes de polyadénomes ou de polypes festonnés et les cancers *de novo* avec carcinogenèse rapide. Un facteur opérateur-dépendant est ainsi à l'origine de 70 à 80 % des CCRI.

Le risque de CCRI est inversement corrélé au Taux de Détection d'Adénomes (TDA) : 1 % d'amélioration du TDA est prédictive d'une réduction de 3 % du risque de CCRI.

La prévention du risque de CCRI passe par : une information préalable claire, l'évaluation de son TDA, le respect des recommandations pour une coloscopie de qualité (préparation, complétude, examen minutieux au retrait) et des polypectomies, formalisation de ces actions dans un compte-rendu détaillé.

Questions à choix multiple

Question 1

Le Cancer Colorectal d'Intervalle (CCRI) correspond à un CCR découvert (une réponse juste) :

- ☐ A. Dans les 6 mois suivant une coloscopie normale
- ☐ B. Entre 7 mois et 3 ou 5 ans suivant une coloscopie normale
- ☐ C. Après la 6^e année suivant une coloscopie normale
- ☐ D. Dans les trois mois suivant une coloscopie normale

Question 2

La fréquence moyenne globale de CCRI après coloscopie « normale » (sans cancer détecté) est de l'ordre de (une réponse juste) :

- ☐ A. 1 %
- ☐ B. 4 %
- ☐ C. 15 %
- ☐ D. 25 %
- ☐ E. 50 %

Question 3

À propos du Cancer Colorectal d'Intervalle (CCRI) (une réponse fausse) :

- ☐ A. Les CCRI sont plus fréquents au niveau du colon proximal
- ☐ B. Le risque de CCRI est plus élevé au cours des MICI
- ☐ C. Le risque de CCRI est plus fréquent chez la femme
- ☐ D. La présence d'une diverticulose colique augmente le risque de CCRI
- ☐ E. Les CCRI sont de pronostic plus péjoratif que les CCR détectés

Question 4

À propos du Cancer Colorectal d'Intervalle (CCRI) (une réponse vraie) :

- ☐ A. Les lésions oubliées lors de la coloscopie index rendent compte de 1 CCRI sur 2 (environ 50 %)
- ☐ B. Le risque de CCRI est corrélé au Taux de Détection d'Adénome (TDA)
- ☐ C. Le risque de CCRI après polypectomie incomplète est plus élevé en cas de polype festonné (PF)
- ☐ D. Les mutations BRAF et KRAS sont fréquemment associées aux CCRI