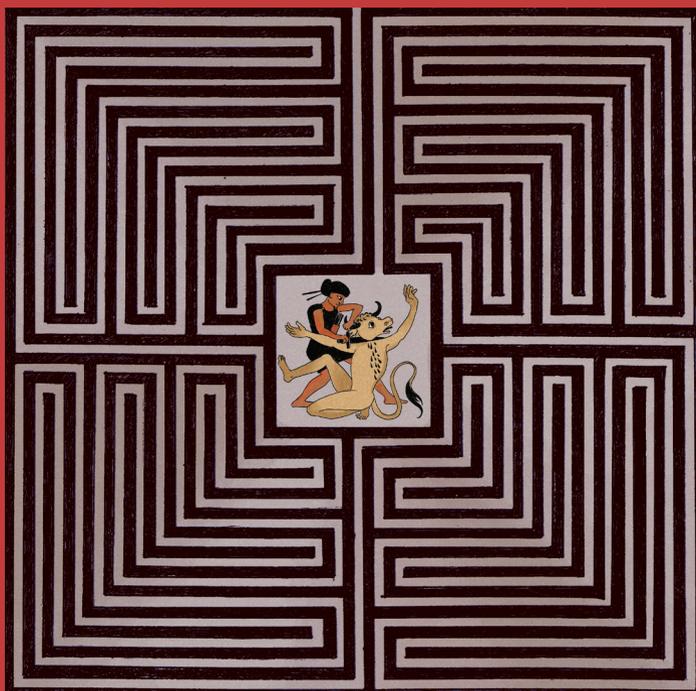


DEPISTAGE ET PREVENTION DES CANCERS COLORECTAUX



Robert Benamouzig & Jean Paul Galmiche, eds.

DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DES CANCERS COLORECTAUX

ROBERT BENAMOUZIG
JEAN PAUL GALMICHE

SOMMAIRE

■ <i>Préface</i>	5
Robert Benamouzig, Jean Paul Galmiche	
■ <i>Éditorial : Le dépistage du cancer colorectal en France : une histoire inachevée !</i>	7
Jean Faivre	
 Section 1 : Recommandations actuelles et résultats du dépistage organisé des cancers colorectaux en France	
Chapitre 1. Le cancer colorectal : données épidémiologiques	11
Sylvain Manfredi	
Chapitre 2. Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal et son évolution	19
Frédéric de Bels, Arnaud Porte, Jérôme Viguier	
Chapitre 3. Rôle des structures de gestion à l'heure de la régionalisation	29
Michel Thirion	
Chapitre 4. Place de la coloscopie de dépistage et autres alternatives dans la population à risque moyen de cancer colorectal	37
Romain Coriat, Stanislas Chaussade	
Chapitre 5. Critères de qualité de la coloscopie	47
Patrice Pienkowski, Franck Devulder	
Chapitre 6. Personnes à haut risque de cancer colorectal. Critères associés aux antécédents familiaux	57
Jean Christophe Saurin	

Chapitre 7. Cancer colorectal et maladies inflammatoires chroniques intestinales Laurent Beaugerie	63
Chapitre 8. Patients à risque très élevé de cancer colorectal (Prédispositions héréditaires) Elia Samaha, Christophe Cellier	75
Section 2 : Comment améliorer la prévention et le dépistage des cancers colorectaux ?	
Chapitre 9. Environnement social et dépistage du cancer colorectal Guy Launoy, Élodie Guillaume	87
Chapitre 10. Intérêt des scores pour la prédiction du risque de cancer colorectal Michel Robaszekiewicz	99
Chapitre 11. Blood tests for colorectal cancer screening; are they ready? Graeme P. Young, Erin L. Symonds	111
Chapitre 12. Facteurs nutritionnels et cancer colorectal : alimentation, activité physique, obésité, diabète Mélanie Deschasaux, Paule Latino-Martel, Mathilde Touvier	123
Chapitre 13. Chimio-prévention des cancers colorectaux Adrien Sportes, Robert Benamouzig	133
Chapitre 14. Looking into the crystal ball of prevention and early detection of Colorectal Cancer Shiran Shapira, Ido Wolf, Nadir Arber	141

Préface

Le, ou plus exactement les cancers colorectaux (CCR) représentent un problème majeur de santé publique en France et dans le monde. Dans notre pays ils se situent, en termes de fréquence, au troisième rang chez l'homme et au second chez la femme. Ils sont responsables de près de 18 000 morts chaque année, très loin devant les accidents de la route pourtant objet de toutes les attentions médiatiques et politiques. Ces chiffres à eux seuls justifient de consacrer à ce véritable fléau des temps modernes un ouvrage de synthèse dont les objectifs sont de fournir au spécialiste hépato-gastroentérologue comme au non spécialiste intéressé par ce sujet, un état des connaissances actuelles concernant à la fois le dépistage et les actions de prévention d'efficacité démontrée.

Insistons d'emblée sur un point crucial : le parti pris délibéré de ce livre est celui d'une perspective de santé publique et non de diagnostic individuel, et donc celui d'une action à mener collectivement. À cet égard, il n'est sans doute pas inutile de rappeler quelques définitions de l'OMS concernant les termes « prévention » et « dépistage ». Ainsi, la prévention primaire a pour objectif de diminuer l'incidence d'une maladie dans une population. Elle se situe en amont de l'apparition de la maladie et cherche à diminuer l'exposition de la population aux divers facteurs de risque. Les modalités principales sont l'hygiène du milieu (qualité de l'air et de l'eau, radiations ionisantes,...), l'hygiène individuelle (tabac, alimentation, sport, ...), les vaccinations et certains traitements prophylactiques systématiques (vitamine D,...). La prévention secondaire a pour objectif de détecter à un stade précoce les maladies à un stade curable et donc de diminuer leur prévalence dans une population. Le dépistage est une démarche de prévention secondaire qui consiste à identifier de manière présomptive à l'aide de tests, examens ou autres techniques susceptibles d'une application simple, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque là inaperçue. Il n'est qu'une étape avant le diagnostic de certitude.

Le dépistage doit répondre à un certain nombre de critères définis par l'OMS comme les 10 principes servant au choix d'un programme de dépistage.

- 1. La maladie dépistée doit constituer une menace grave pour la santé publique (fréquence, gravité).*
- 2. Il doit exister un traitement d'efficacité démontrée.*
- 3. Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement.*
- 4. La maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.*
- 5. Il doit exister un examen de dépistage efficace.*

6. *La méthode utilisée doit être acceptable pour la population.*
7. *L'histoire naturelle de la maladie doit être connue.*
8. *Le choix des sujets qui recevront un traitement doit être opéré selon des critères préétablis.*
9. *Le coût de la recherche des cas ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.*
10. *Il faut assurer la continuité d'actions dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».*

Il faut bien admettre que peu de situations ne remplissent aussi parfaitement les critères rappelés ci-dessus que le cancer colorectal.

Et pourtant... la situation en France comme ailleurs est encore loin d'être satisfaisante même si des progrès indéniables ont été accomplis. Les raisons de ces insuffisances sont multiples : culturelles, sociétales, médicales, politiques... Elles sont largement analysées au travers des chapitres de cet ouvrage.

Pour des raisons didactiques plus que scientifiques, il nous a paru pertinent de diviser l'ouvrage en deux grandes sections ; la première se veut un état des connaissances et rappelle les principales données épidémiologiques, les différents niveaux de risque, l'organisation et les moyens du dépistage en France et ses résultats, les principales recommandations en termes de qualité et de modalités de surveillance en fonction des niveaux de risque. La seconde partie aborde les perspectives d'évolution du dépistage mais également les possibilités d'éventuelles actions de prévention primaire et notamment de chimio-prévention.

Le dernier chapitre de ce livre détaille les nombreuses voies de recherche concernant la prévention et les méthodes de dépistage ou de diagnostic précoce des CCR. Il illustre également les différences d'approche entre différents pays et systèmes de santé. Les opinions émises ne sauraient, bien sûr, remettre en cause les choix stratégiques français actuels en matière de dépistage basé sur le test fécal !

Nous souhaitons remercier très vivement les auteurs des différents chapitres qui ont accepté dans un laps de temps très court de fournir des textes synthétiques de grande qualité. Nous remercions également nos deux sponsors, Pentax Medical France et Mast Diagnostic qui ont non seulement permis par leur soutien la réalisation de ce livre mais nous ont laissé travailler dans une totale indépendance scientifique et sans aucune pression de quelque nature que ce soit.

Les lecteurs de cet ouvrage éprouveront peut-être, face à la difficulté de certains sujets abordés ou à l'insuffisance de certains résultats, des sentiments « de clair-obscur ». Gageons que pour tordre le cou à cet oxymore pictural et tuer le Minotaure, nous saurons à l'avenir, comme le Thésée de notre couverture, trouver les fils conducteurs pour diminuer la charge de ce fléau.

Robert Benamouzig

Jean Paul Galmiche

Éditorial

Le dépistage du cancer colorectal en France : une histoire inachevée !

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique. Il est fréquent et grave. En France en 2015 le nombre estimé de nouveaux cas était de 43 000 et le nombre de décès près de 18 000 ¹. Détecté au début de son évolution lorsqu'il est localisé à la paroi du colon, l'exérèse du cancer permet habituellement la guérison. Il peut être prévenu par la détection et l'exérèse d'une lésion précancéreuse, le polype adénomateux ². Le test de dépistage consiste à détecter des traces de sang dans les selles, non visibles à l'œil nu. Avec la première génération de tests, le test Hémocult® il a été démontré qu'il était possible, au niveau d'une population prise dans son ensemble de diminuer la mortalité par cancer colorectal ³. Une nouvelle génération de tests, les tests immunologiques, est disponible. Le principe est le même qu'avec le test Hémocult® mais le test est plus performant (il détecte 2 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes à risque élevé de transformation maligne), plus simple à utiliser (un prélèvement au lieu de six, de ce fait mieux accepté) et plus fiable (lecture automatisée) ⁴. Les tests immunologiques font entrer le dépistage du cancer colorectal dans une nouvelle ère. Le diagnostic des cancers au stade asymptomatique de leur évolution permet de diminuer la mortalité. La détection et l'exérèse des polypes adénomateux à haut risque de transformation maligne permet de diminuer l'incidence du cancer colorectal.

L'historique du dépistage du cancer colorectal est résumé dans le tableau I. Force est de constater que la France ne s'est pas encore dotée des moyens nécessaires à une politique efficiente de dépistage. En pratique de nombreux obstacles jalonnent la mise en place d'une politique de santé publique. L'exemple du cancer colorectal est caricatural. Cela fait maintenant plus de 20 ans que les conditions nécessaires pour diminuer la mortalité par cancer colorectal sont connues mais le programme français n'est pas efficient du fait d'une

1 Institut National du Cancer. Projection d'incidence et de mortalité en 2015- HCL/Francim/Invs/INCa (lesdonnees.e-cancer.fr).

2 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-81.

3 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult) : an update. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1541-9.

4 Faivre J, Dancourt V, Lejeune C. Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44 : 967-73.

participation trop faible. Il a été démontré que pour rendre le programme efficient il fallait associer à la phase de distribution médicale, la relance postale avec le test. Une étude récente vient de confirmer, une fois de plus l'importance de la relance postale avec test : la participation passe de 31 % après la phase médicale à 55 % après la relance postale avec test⁵. Malgré l'évidence scientifique acquise avec le test Hémocult® puis avec le test immunologique cela fait 4 ans que la relance postale avec test a été supprimée sans concertation et sans données venant soutenir cette décision. Les retombées de la suppression de la relance postale avec test sont dramatiques. Sur la période 2012-2013 (correspondant à la dernière campagne Hémocult®) 6 200 cancers colorectaux ont été dépistés et parmi eux près de 2 000 pendant la période de relance postale⁶. Avec le test immunologique le nombre estimé de cancers dépistés sera de 12 000 par campagne. Supprimer la relance postale revient à ne pas identifier plus de 3 000 cancers par campagne ; cancers qui pour la plupart auraient été guéris par l'exérèse. Il y a une perte de chance entraînant à terme plusieurs milliers de morts par défaut de prise en charge précoce. Des considérations économiques s'opposent souvent aux résultats des études de santé publique bien que celles-ci indiquent comment sauver des milliers de vie. De même le passage aux tests immunologiques, plus performants que les tests au gaïac s'est faite 7 ans après les recommandations de la Haute Autorité en Santé et a nécessité une intense campagne de presse. Le principe de la relance postale avec test paraît enfin acquis, mais combien de temps faudra-t-il pour obtenir la signature de l'arrêté rétablissant la relance postale avec test ?

L'efficience d'un programme de dépistage, dépend des performances du test de dépistage et de la participation. Pour un test donné l'efficience va dépendre de la participation. Ce point est capital. Si elle est faible peu de cancers au début ou d'états précancéreux seront dépistés et il n'y aura pas de baisse significative de la mortalité ou de l'incidence du cancer. Les experts de la Commission Européenne ont établi que la participation au dépistage doit être d'au moins 45 % dans la population cible pour que le programme soit efficient⁷. On sait comment atteindre ce taux de participation. Toutes les alternatives à la distribution médicale suivie de l'envoi postal des tests aux non participants qui ont été évaluées se sont révélées moins efficaces en taux de participation. Malgré l'évidence, malgré les publications, malgré les avis du comité technique sur le dépistage du cancer colorectal et du comité stratégique sur le dépistage des cancers, la relance avec test n'est toujours pas rétablie.

5 Piette C, Durand G, Bretagne JF, Faivre J. Additional mailing phase for FIT after a medical offer phase : The best way to improve compliance with colorectal cancer screening in France. *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 : 308-11.

6 Santé Publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2013-2014. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>.

7 Segnan N, Patrick J, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Publications of the office of the European Union, Luxembourg, 2010.

L'organisation actuelle pose aussi des problèmes éthiques. Seules les personnes consultant un médecin traitant peuvent obtenir le test de dépistage. Il pourra prochainement être distribué par les gynécologues et les gastroentérologues. Restent exclues les personnes qui ne consultent pas (soit 25 % à 30 % de la population dans la tranche d'âge 50-74 ans) ou dont le médecin est débordé du fait de la démographie médicale défavorable. En l'absence d'un accès simple au test plus d'un tiers de la population échappe à la mobilisation sur le cancer colorectal. La relance postale avec test permet d'y remédier en partie. Un des objectifs du plan cancer, la lutte contre les inégalités, n'est pas atteint.

Plusieurs études économiques en France et en Europe démontrent que le dépistage du cancer colorectal reposant sur le test immunologique est coût-efficace à condition que la participation soit suffisante. Le surcoût de la relance postale avec test est extrêmement réduit : 2 % du coût total de la campagne⁸. La diminution de la participation de 55 % à 35 % augmente de 85 % le coût d'une année de vie gagnée du fait du faible nombre de vies sauvées⁹. On fait peser sur la solidarité nationale un coût plus important si la participation est faible.

En conclusion l'organisation actuelle du dépistage du cancer colorectal n'est pas efficiente. Peu de choses sont nécessaires pour y parvenir. Pour les raisons énumérées ci-dessus il est impératif qu'un arrêté rétablisse, à court terme, la 2^e relance avec test. Seule la stratégie associant « phase médicale » et « relance postale avec test » permettra à court terme une baisse de mortalité de plus de 50 % chez les participants au dépistage et à moyen terme une baisse de l'incidence. Les objectifs sont réalisables à condition que la participation dépasse 45 %. Ne laissons pas passer l'opportunité qui s'offre de transformer à court terme le grave problème que pose le cancer colorectal et d'atteindre les objectifs du plan cancer.

Jean Faivre,

*Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, INSERM, LNC UMR1231,
Université Bourgogne Franche-Comté, CHU Dijon-Bourgogne F-21000 Dijon, France.
UFR des Sciences de Santé, 7 bd Jeanne-D'arc, 21079 Dijon Cedex*

8 Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, *et al.* Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2004 ; 20 : 434-9.

9 Lejeune C, Le Gleut K, Cottet V, *et al.* The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 76-81.

TABLEAU 1. Historique du dépistage du cancer colorectal.

<p>1996 : Publication des études randomisées danoise et anglaise apportant la preuve qu'un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles, réalisé tous les deux ans, suivi en cas de positivité d'une coloscopie permet de diminuer la mortalité par cancer colorectal.</p> <p>2000 : Les experts cancérologues de l'union européenne recommandent la mise en place du dépistage du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles.</p> <p>Campagne médiatique de la Société Nationale Française de Gastroentérologie demandant la mise en place du dépistage organisé du cancer colorectal.</p> <p>2001 : Inscription du dépistage du cancer colorectal dans le code européen contre le cancer.</p> <p>2002 : Le ministre de la Santé, demande au Directeur de la CNAMTS de généraliser le dépistage du cancer colorectal.</p> <p>2003 : Mise en route de programmes pilotes dans 23 départements</p> <p>2008 : Première publication démontrant la supériorité des tests immunologiques sur les tests au gaïac. Recommandation de la Haute Autorité en Santé de remplacer le test Hémocult® par un test immunologique.</p> <p>2009 : Le dépistage du cancer colorectal dans la population âgée de 50 à 74 ans reposant sur le test Hémocult® est en place sur tout le territoire national. La remise du test associe sa distribution pour le médecin traitant puis après une lettre de relance l'envoi du test par la poste aux non participants pendant la phase de distribution médicale (arrêté du 28/09/2006).</p> <p>2013 : suppression de la relance postale avec test sans que des données nouvelles permettent de justifier cette décision. La participation au dépistage du cancer colorectal s'effondre.</p> <p>2014 : Campagne médiatique de la Société Nationale de Gastroentérologie conduisant les autorités sanitaires à remplacer le test au gaïac par les tests immunologiques.</p> <p>2015 : Passage aux tests immunologiques</p> <p>2016 : Confirmation qu'avec le test immunologique la distribution médicale suivie d'une relance postale auprès des non participants permet d'obtenir un programme efficient, c'est-à-dire avec un taux de participation de plus de 45 %.</p> <p>Décembre 2017 : La relance postale avec test n'est toujours pas rétablie....</p>

Le cancer colorectal : données épidémiologiques

Sylvain Manfredi

CHU Dijon, Université de Bourgogne Franche-Comté, Registre Bourguignon
des Cancers Digestifs, INSERM U 1231, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon.

LE CANCER COLORECTAL, UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

En 2018 le cancer colorectal reste toujours un problème de santé publique au niveau mondial (1,5 millions de nouveaux cas et 700 000 décès par an [1] estimés en 2012). La France se situe dans les pays à incidence élevée de cancer colorectal, avec une incidence légèrement inférieure à celle des autres pays de l'Europe de l'ouest [2, 3]. Le réseau FRANCIM collectant les données des registres français, couvrant 20 % de la France, permet à l'INCa et à Santé Publique France de fournir des estimations d'incidence et de mortalité du cancer colorectal, leurs évolutions au cours du temps, et de les comparer aux données européennes et mondiales (FIG. 1). Avec 43 000 nouveaux cas par an en France en 2015, le cancer colorectal se situe à la 3^e place après le cancer du sein et le cancer de la prostate (tous les deux à environ 54 000 nouveaux cas par an) [4]. Le cancer colorectal représente un peu plus de 11 % du total des nouveaux cas de cancer annuels.

UNE INCIDENCE QUI SE STABILISE

Bien que le nombre de cas annuel augmente au cours du temps, en rapport avec le vieillissement de la population, l'incidence du cancer colorectal, standardisée pour 100 000 habitants, en France se stabilise depuis les années 2000, voire même diminue légèrement [5] de l'ordre de 0,3 % par an [4]. Le cancer colorectal est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec des taux d'incidence standardisés

pour 100 000 habitants respectivement de 38,4 et 23,7. Il n'existe que peu de différences d'incidence entre les différents départements français, avec tout de même une incidence un peu plus élevée des régions du littoral atlantique : 41,1/100 000 chez l'homme et 24,5/100 000 chez la femme en Loire Atlantique. L'âge médian de diagnostic en France est de 71 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme. Les cancers coliques représentent environ 2/3 des cas et le cancer du rectum le 1/3 restant.

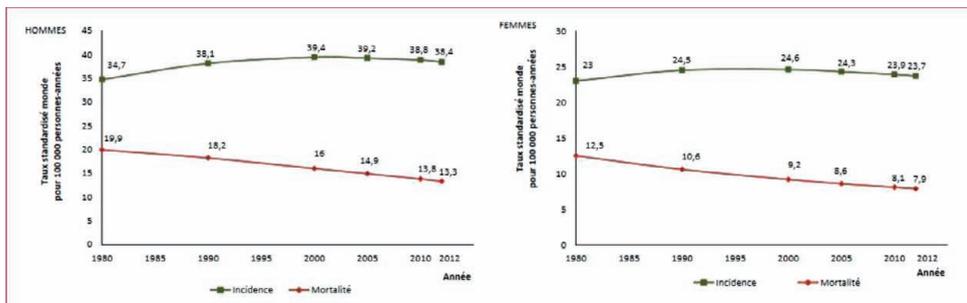


FIGURE 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine.

Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa (Binder-Foucard F, 2013). Traitement : INCa 2016.

DES TAUX D'INCIDENCE VARIABLES DANS LE MONDE

En Europe les taux d'incidence sont variables entre les pays d'Europe du Sud, du Nord, de l'Est et de l'Ouest [3]. Les pays d'Europe de l'Ouest et du Nord ayant le plus fort taux d'incidence, ont des taux stables au cours du temps voire légèrement croissants pour certains d'entre eux (Pays bas, Suède, Danemark). Les pays d'Europe de l'Est et du Sud ayant des taux d'incidence plus faibles voient ces taux augmenter de façon importante depuis les années 1990 et rejoindre les taux des pays d'Europe de l'Ouest et du Nord.

Les taux d'incidence standardisés pour 100 000 habitants varient dans le monde de 4,5 (Afrique de l'ouest) à 44,8 (Australie-Nouvelle Zélande) pour l'homme et de 3,8 à 32,2 pour la femme dans ces mêmes zones géographiques.

DES TAUX DE MORTALITÉ EN DIMINUTION RÉGULIÈRE

En 2008, en France, la prévalence partielle à 5 ans du cancer colorectal (nombre d'individus ayant eu un cancer colorectal dans les 5 ans précédents et toujours en vie) était de 120 900 individus, dont 53,2 % d'hommes, et la prévalence totale de

près de 319 000 personnes (nombre d'individus ayant eu un cancer colorectal et toujours en vie).

Le cancer colorectal, avec près de 18 000 décès par an est la 2^e cause de mortalité par cancer en France (12 % de la mortalité par cancer). Le taux de mortalité du cancer colorectal diminue régulièrement depuis les années 1980 ; diminution de 1,5 % par an pour les hommes et de 1,1 % par an pour les femmes entre 2005 et 2012. La survie nette (survie en considérant le cancer colorectal comme la seule cause de décès) est estimée à 59 % à 5 ans (59,8 % pour le cancer du côlon [6], 56,8 % pour celui du rectum [7] et 52 % à 10 ans. Ces taux de survie nette à 5 ans se situent parmi les meilleurs d'Europe [6, 7] (FIG. 2), mais sont moins bons que ceux observés au Canada et aux USA, avec respectivement des taux à 62,8 % et 64,7 % [8] (FIG. 3).



FIGURE 2. Survie nette à 1 et 5 ans des cancers du côlon et du rectum en Europe.

J. Faivre *et al.* *Eur J Cancer Prev* 2017 ; C. Lepage *et al.* *Eur J Cancer Prev* 2017.

La survie à 5 ans des cancers colorectaux a augmenté en Europe de 1992 à 2004 pour tous les âges, passant en France de 57 % à 62 % pour les plus de 70 ans et de 51 % à 52 % pour les plus de 80 ans pour le cancer du côlon [6] et respectivement de 55 % à 60 % et de 46 % à 48 % pour le cancer du rectum [7].

TROIS NIVEAUX DE RISQUE DE CANCER COLORECTAL

Plusieurs niveaux de risque de cancer colorectal sont définis depuis longtemps. On peut ainsi, en fonction des antécédents personnels et familiaux des individus, définir trois niveaux de risque qui pour deux d'entre eux font l'objet de chapitres détaillés de ce livre.

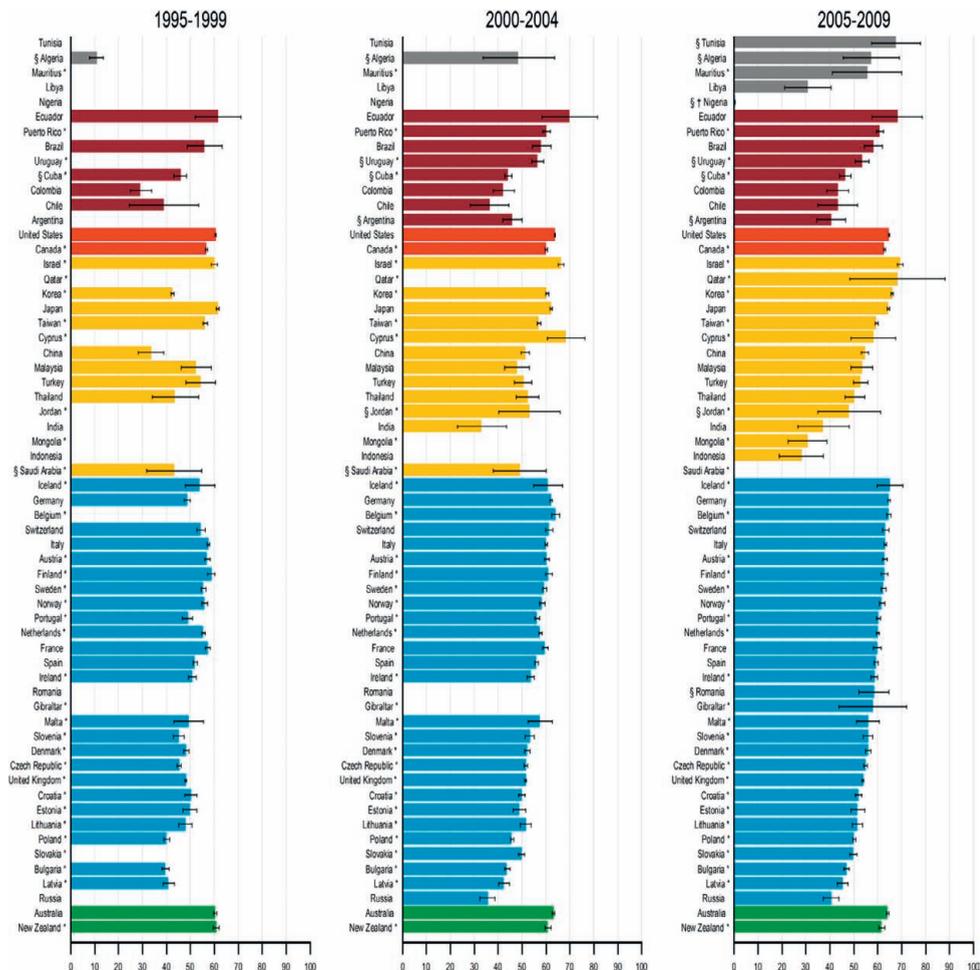


FIGURE 3. Survie nette à 5 ans des cancers du côlon par pays, par continent. Allemani *et al.* *Lancet* 2015.

La population à risque très élevé¹, la moins fréquente (4 % des cancers colorectaux) est constituée des formes génétiques : le syndrome de Lynch, à transmission autosomique dominante, conférant un risque de cancer colorectal de 50 % chez l'homme et 35 % chez la femme (3 % des cancers colorectaux) et les polyposes : la polypose adénomateuse familiale, à transmission autosomique dominante, conférant un risque de cancer colorectal de 100 % et la polypose liée à MYH, à transmission

1 Voir chapitre 8 page 75.

autosomique récessive, dont le risque de cancer colorectal est proche de celui du syndrome de Lynch (1 % des cancers colorectaux).

La population à risque élevé² (15 % à 20 % des cancers colorectaux) est constituée des individus ayant des antécédents personnels ou familiaux au 1^{er} degré, de cancer colorectal ou d'adénome à risque (supérieur à 1 cm, composante villeuse, dysplasie de haut grade) ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI : maladie de Crohn et recto-colite inflammatoire). Pour les apparentés au 1^{er} degré de sujets porteurs de cancer colorectal le risque de cancer colorectal dépend du nombre d'apparentés atteints et de l'âge de diagnostic du cas index : le risque relatif est de 1,5 lorsque le cancer du cas index survient après 60 ans ; de 1,9 lorsque qu'il survient avant 60 ans ; de 3,2 lorsque qu'il survient avant 50 ans ; et de 4,0 lorsqu'il y a au moins 2 apparentés atteints [9]. Pour les apparentés au 1^{er} degré de patients porteurs d'adénome, le risque de cancer colorectal est augmenté si le cas index présentait un adénome supra-centimétrique avant 60 ans : risque relatif de 3,0. Si le cas index est âgé de plus de 60 ans au diagnostic ce risque n'est que très modérément élevé, de l'ordre de 1,15 [10]. L'antécédent personnel de cancer colorectal confère un risque modéré de cancer colorectal métachrone de 1,5 [11]. L'antécédent personnel d'adénome confère un risque modéré de cancer colorectal de 1,3 à 1,8, dépendant des caractéristiques des adénomes diagnostiqués et des antécédents familiaux de cancer colorectal. Le risque est surtout dépendant du suivi endoscopique de ces patients : après résection d'un adénome à risque (taille \geq 1 cm, composante villeuse, dysplasie de haut grade) le risque relatif de cancer colorectal est de 1,0 pour les patients suivis régulièrement et de 4,4 chez ceux non suivis [12]. Le risque de cancer colorectal des patients atteints de MICI est bien connu, il est de l'ordre de 1,5 dépendant de l'étendue de l'atteinte colique, de l'âge de début de la maladie et de son ancienneté [13].³

La population à risque moyen, la plus importante (80 % des cancers colorectaux), est constituée des individus sans antécédents, asymptomatiques. Dans cette population la très grande majorité des cancers survient sur des adénomes préexistants dont l'histoire naturelle est bien connue. Les adénomes coliques sont fréquents, seul un petit nombre se transformera en cancer colorectal. Les facteurs influençant la transformation d'un adénome en cancer sont sa taille, la présence d'une composante villeuse et la présence d'une dysplasie de haut grade. La séquence adénome-cancer est bien décrite depuis longtemps [14] : environ 10 % des adénomes se développent pour atteindre une taille de 1cm ou plus, taille à partir de laquelle le risque de transformation augmente. Le risque de cancer de ces « gros » adénomes est de 5 % à 10 ans et de 25 % à 20 ans.

² Voir chapitre 6 page 57.

³ Voir chapitre 7 page 63.

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE EN FONCTION DU NIVEAU DE RISQUE

À chaque niveau de risque correspond *une stratégie de dépistage* adaptée : chromocoloscopie régulière, chirurgie prophylactique en fonction du risque, consultation d'onco-génétique, pour la population à risque très élevé ; coloscopie régulière pour la population à risque élevé ; recherche de saignement occulte dans les selles par test immunologique, suivi d'une coloscopie en cas de test positif pour la population à risque moyen.

De *nouveaux facteurs de risque*⁴ liés au mode de vie, tels que l'alcool, le tabac, la sédentarité, le surpoids, l'alimentation hypercalorique, la consommation de viande rouge... [15], confèrent des risques relatifs de cancer colorectal variables, de 1,1 à 1,4 en fonction du facteur de risque, du sexe et des antécédents familiaux. Certaines études sont contradictoires ne permettant pas pour l'instant de prendre en compte ces facteurs dans les stratégies de dépistage. Néanmoins certains conseils alimentaires et d'activité physique peuvent être appliqués.

CONCLUSION

Bien que l'incidence du cancer colorectal ait tendance à diminuer en France et que la survie s'améliore constamment depuis plus de 20 ans, des progrès peuvent être rapidement réalisés, notamment par l'amélioration de l'efficacité du programme de dépistage de masse. La très grande majorité des cancers colorectaux sont sporadiques, survenant dans la population à risque moyen. Le moyen de les dépister à un stade précoce ou à un stade de lésion pré-cancéreuse (adénome), permettant de réduire rapidement la mortalité par cancer colorectal et à moyen terme l'incidence [16], est connu : le test immunologique de recherche de saignement occulte dans les selles. Malheureusement l'utilisation de ce test en France n'est pas efficace du fait d'une participation trop faible, de l'ordre de 30 %, bien en deçà des 45 % nécessaires, défini par la commission européenne comme le seuil minimum assurant l'efficacité d'un programme de dépistage. Toutes les actions permettant une augmentation de la participation doivent être menées, en particulier le rétablissement de l'envoi du test à domicile qui augmente la participation de l'ordre de 20 % [17]. La prise en compte des facteurs alimentaires et des facteurs liés au mode de vie constituera à l'avenir un autre volet important de la prévention de ces cancers.

Liens d'intérêt : aucun

⁴ Voir chapitre 12 page 123.

RÉFÉRENCES

1. Arnold M, Sierra M, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017 ; 66 : 683-91.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L; French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014 ; 62 : 95-108.
3. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh, *et al.* Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : 1164-87.
4. www.e-cancer.fr
5. Jooste V, Remontet L, Colonna MB, *et al.* Trends in the incidence of digestive cancers in France between 1980 and 2005 and projections for the year 2010. *Eur J Cancer Prev* 2011 ; 20 : 375-80.
6. Faivre J, Bossard N, Jooste V. GRELL EUROCARE-5 Working Group. Trends in net survival from colon cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2017 ; 26 : S40-S47.
7. Lepage C, Bossard N, Dejardin O, *et al.* GRELL EUROCARE-5 Working Group. Trends in net survival from rectal cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2017 ; 26 : S48-S55.
8. Weir HK, Carreira H, *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015 ; 385 : 977-1010.
9. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 216-27.
10. Cottet V, Pariente A, Nalet B, *et al.* Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas : increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 1086-92.
11. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer* 2008 ; 44 : 522-7.
12. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012 ; 61 : 1180-6.

13. Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, Gueant JL, Faivre J, Bouvier AM. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: A population-based study (1976-2008). *Inflammatory Bowel Diseases* 2012 ; 18 : 2247-51.
14. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 1009-13.
15. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : e457-e471.
16. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchettini C, *et al.* Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1359-66.
17. Piette C, Durand G, Bretagne JF, Faivre J. Additional mailing phase for FIT after a medical offer phase: The best way to improve compliance with colorectal cancer screening in France. *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 : 308-11.

Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal et son évolution

Frédéric de Bels, Arnaud Porte, Jérôme Viguier

Institut National du Cancer (INCa), Boulogne-Billancourt, France.

LE PROGRAMME DE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER COLORECTAL EN 2018

Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal (CCR) a été généralisé sur l'ensemble du territoire français en 2009 par un arrêté du Ministère en charge de la Santé [1]. Il s'adresse aux hommes et aux femmes âgés de 50 à 74 ans à risque moyen de développer un CCR, sans symptôme apparent ni histoire familiale ou personnelle d'adénome ou de CCR, ni maladie inflammatoire chronique intestinale ; près de 19 millions de personnes y sont éligibles.

En septembre 2014, dans la suite des recommandations de la Haute autorité de santé [2] et des travaux de l'Institut National du Cancer (INCa) [3], le cahier des charges du programme de **dépistage** organisé du **cancer colorectal** a substitué [4] le test initial au gâïac de recherche de sang occulte dans les selles (Hémocult II®) par un test immunologique quantitatif à seuil de positivité ajustable. La fourniture du kit de dépistage, l'approvisionnement des médecins et des structures de gestion (SG) des dépistages des cancers¹ l'analyse des échantillons et la transmission des résultats ont ensuite fait l'objet d'un appel d'offres de la Cnamts, dans une prestation intégrée pour 4 ans.

Le test immunologique retenu (OC-Sensor®) est disponible en France depuis le 14 avril 2015.

C'est le médecin traitant qui remet le kit de dépistage à l'occasion d'une consultation au cours de laquelle il s'assure de l'éligibilité de la personne au dépistage, de

1 Voir chapitre 3 page 29 pour une description détaillée des SG.

la bonne compréhension du programme et du mode d'emploi du test, qui est à réaliser à domicile (FIG. 1). Le prélèvement doit être envoyé dans les 24-48h au laboratoire d'analyse national. La personne concernée, le médecin ayant remis le test et la SG sont destinataires des résultats. Cette centralisation se substitue à l'analyse antérieure des échantillons par une trentaine de centres ; ceci dans le double objectif d'une harmonisation et d'une réactivité accrue, dans le suivi de l'activité du programme comme de son analyse.

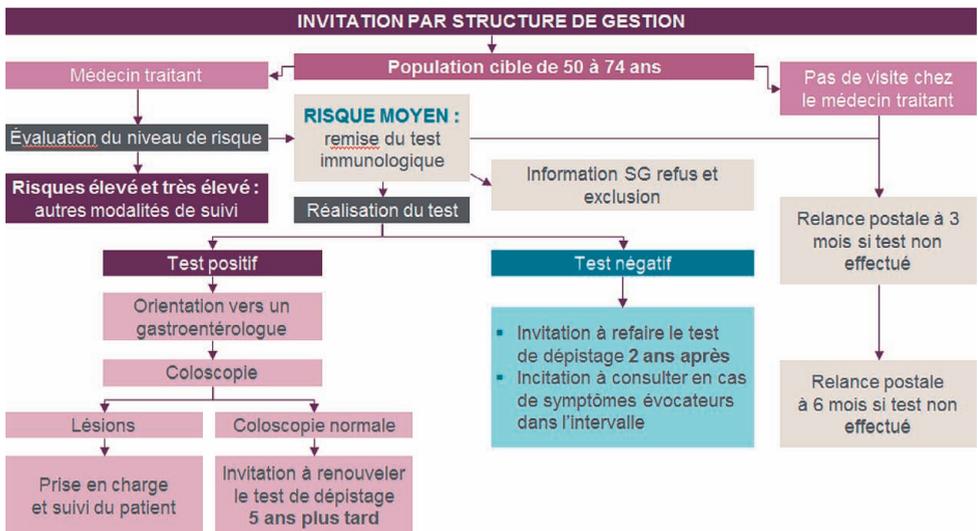


FIGURE 1. Organisation du programme de dépistage organisé français, Source : INCa, 2015.

Risque moyen : personnes ne présentant, en dehors de l'âge, aucun risque particulier de cancer colorectal ; Risque élevé et très élevé : personnes ayant un antécédent personnel ou familial d'adénomes ou de cancer colorectal ou atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; personnes ayant une prédisposition génétique particulière ; SG : structures de gestion.

En appui du pilotage stratégique du Ministère chargé de la santé, l'INCa assure le pilotage technique et l'animation des structures de gestion ; il s'appuie à ce titre sur un comité technique et de prospective du dépistage du cancer colorectal qui réunit les parties-prenantes du programme, notamment professionnelles et institutionnelles. Afin de garantir l'impartialité de l'évaluation épidémiologique nationale du programme, celle-ci est assurée par Santé publique France à partir des données fournies par les SG. Un format unique de requête permet l'extraction des variables des bases de données locales et le calcul des indicateurs de pilotage et d'évaluation du dispositif. Cette évaluation est complétée par des enquêtes spécifiques de l'INCa,

à partir des données fournies de manière hebdomadaire par le fournisseur de kits, le laboratoire d'analyse national et les SG.

La montée en charge du programme

Le suivi hebdomadaire des données fournies par le laboratoire et par le fournisseur de kits a permis de suivre la montée en charge du programme (FIG. 2). Deux ans après son début, plus de 46 000 médecins traitants et centres de santé ont commandé des kits. Au 31 décembre 2016, les SG étaient parvenues à inviter la quasi-totalité de la population éligible, compensant ainsi la période de suspension du programme (du 1^{er} janvier au 14 avril 2015).



FIGURE 2. Évolution du nombre de tests immunologiques reçus de manière hebdomadaire par le laboratoire national depuis le début du programme de dépistage du cancer colorectal.

Données Laboratoire Cerba-Cnamts (traitement : INCa).

Lors de la transition du test au gaïac au test immunologique, une interruption du programme de quelques mois avait en effet été décidée afin d'ajuster les outils du programme (mode d'emploi du kit de dépistage, outils de communication, normes d'échange, indicateurs de suivi, etc.). Au redémarrage du programme, cette attente a généré en réaction un pic de commandes de kits des médecins généralistes qui a engorgé transitoirement la production. Par la suite, des ajustements ont concerné les modalités de livraison des kits chez le médecin, la fiche d'identification du kit (compte tenu des erreurs de compréhension observées), et une meilleure sécurisation des outils d'échanges d'informations entre les SG et le laboratoire d'analyse.

In fine et au cours des deux premières années, 56 000 tests immunologiques ont en moyenne été reçus par semaine par le laboratoire d'analyses médicales, soit un total de 5,8 millions. La part des tests non lus représente 6,4 % (FIG. 3) en raison de l'absence de date de prélèvement (46,8 %), d'un dépassement de la date de péremption (25,4 %) ou du délai de lecture au-delà de 6 jours après réalisation du test (11,7 %). Elle a justifié des mesures correctrices (révision notamment de la fiche d'identification) et un suivi hebdomadaire. Pour l'heure c'est la gestion de la péremption des tubes qui reste la plus problématique compte-tenu 1) de la péremption 18 mois après fabrication du test, très courte au regard d'un parcours finalement complexe : fabrication au Japon, assemblage aux Pays-Bas, adressage sur commande en France, puis remise par des médecins traitants au rythme des consultations et réalisation après un certain délai par les personnes concernées et 2) qu'une partie des personnes dont le test n'a pas été lu, ne le referra pas ce qui peut avoir un impact sur la participation à plus long terme et entraîner une perte de chance.

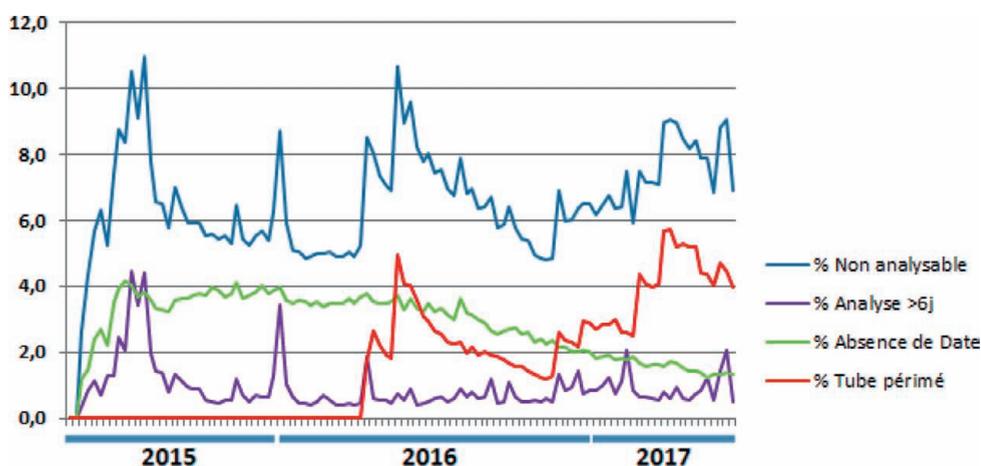


FIGURE 3. Évolution des taux hebdomadaires de tests non analysables (principales causes).

Données Laboratoire Cerba-Cnamts (traitement : INCa).

Un test immunologique plus performant

Un groupe d'experts réuni par l'INCa a proposé pour ce programme national un seuil de positivité du test immunologique à 150 ng d'hémoglobine par ml de tampon. Le taux de positivité ciblé était de 4 % à 6 % (comparativement à 2,2 % pour le test au gaïac). En pratique, 4,6 % des tests se sont effectivement révélés positifs [5], un chiffre stable tout au long des deux ans.

Sur la période allant du 14 avril 2015 au 31 décembre 2016, le taux de positivité est plus élevé chez les hommes (5,7 %) que chez les femmes (3,6 %) [5]. Il augmente avec l'âge chez les hommes de 4,2 % entre 50-54 ans à 7,9 % à 70-74 ans, et chez les femmes de 3 % entre 50-54 ans à 4,9 % à 70-74 ans, et varie selon les départements, de 4,2 à 6,9 % chez les hommes et de 3,0 à 4,4 % chez les femmes (FIG. 4).

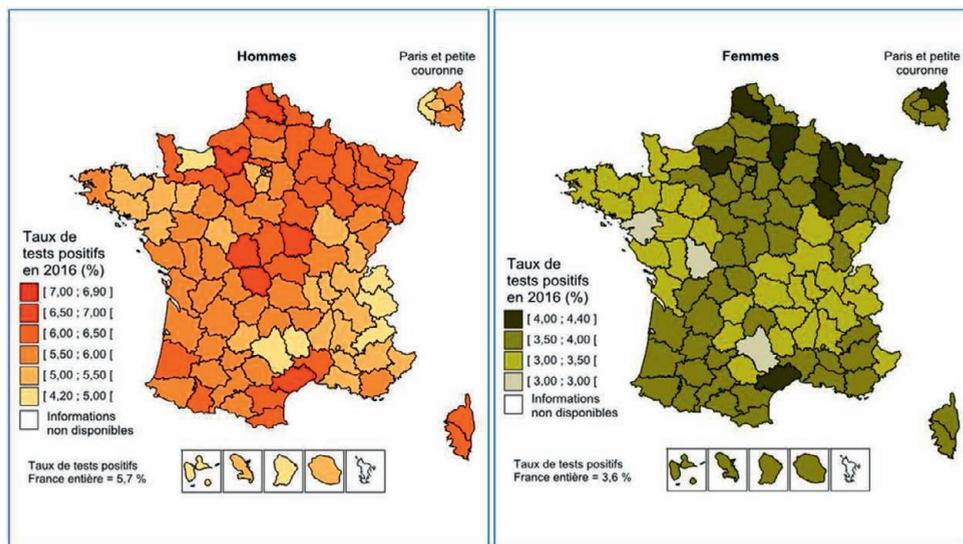


FIGURE 4. Variation du taux de tests positifs chez les hommes et les femmes selon les départements en 2016.

Données : Santé Publique France, février 2017 (traitement INCa, mai 2017).

Le passage au test immunologique devait permettre, en raison de sa meilleure sensibilité et compte-tenu du seuil de positivité choisi, de détecter 2 fois plus de cancers et environ 2,5 fois plus d'adénomes avancés que le test au gaïac [2, 3]. Si les données nationales ne sont pas à ce jour disponibles, une étude rétrospective menée sur la région Grand-Est et portant sur le rendement des coloscopies réalisées, entre mai 2015 et octobre 2016, après un test immunologique OC-Sensor® positif, a confirmé que le nouveau programme permettait de détecter 2,5 fois plus de cancers et 3,7 fois plus de néoplasies avancées, au prix toutefois de 2,4 fois plus de coloscopies [6]. La valeur prédictive positive du test dans cette configuration d'adressage est supérieure à 60 % pour l'ensemble des néoplasies et de l'ordre de 40 % pour les néoplasies avancées. Les données nationales sur l'impact en termes de détection de lésions précancéreuses et cancéreuses seront disponibles au premier trimestre 2018.

Une participation au dépistage organisé du cancer colorectal par test immunologique qui reste insuffisante

Pour la période 2015-2016, le taux de participation au programme est de 28,6 % (FIG. 5), plus élevée chez les femmes (30,0 %) que chez les hommes (27,1 %) et augmente avec l'âge [7]. Ces chiffres sont inférieurs à l'objectif européen minimal de 45 % [8], et doivent être interprétés : même si le médecin peut remettre le test à une personne éligible ne disposant pas d'une invitation, la durée effective d'invitation et de réalisation du test n'a été que de 17 mois en moyenne par département (au lieu de 24 mois). Ainsi une part de la population, invitée tardivement en 2016, n'avait pas encore eu l'opportunité de réaliser le dépistage au moment de l'analyse. Le gain de participation attendu du fait de la meilleure performance et de la plus grande simplicité du test, démontré dans la littérature, n'est cependant pas atteint.

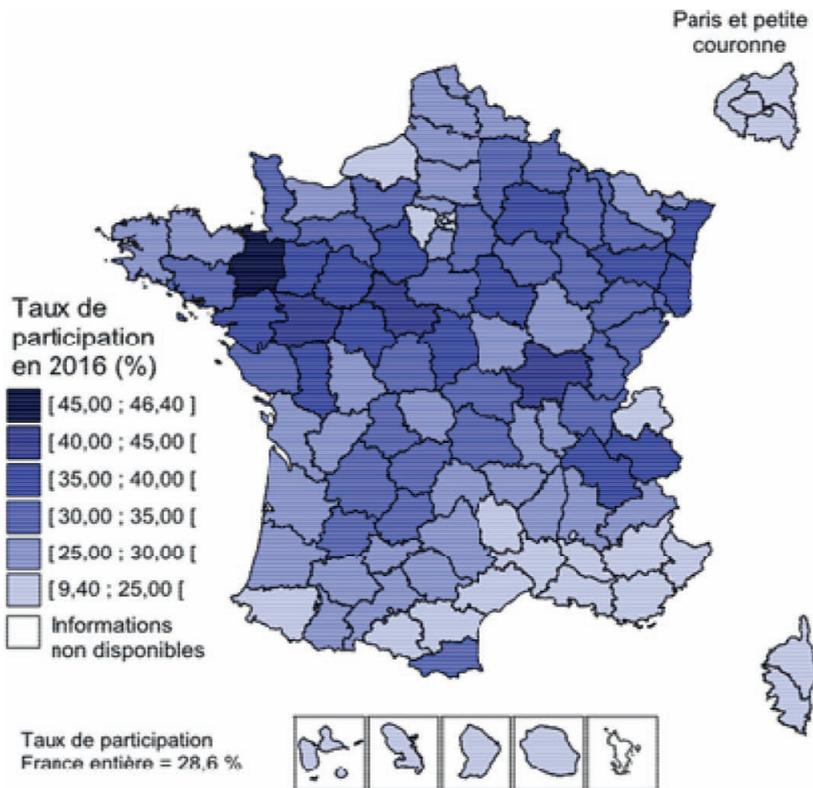


FIGURE 5. Variation du taux de participation de la population selon les départements (période 14 avril 2015 – 31 décembre 2016).
Données : Santé Publique France, février 2017 (traitement INCa, mai 2017).

La participation a varié également selon les sites, de 9,4 % pour la Corse à 47,0 % pour l'Ille-et-Vilaine. Ces variations départementales sont partiellement explicables par une reprise des invitations au dépistage avec le test immunologique à des dates différentes selon les départements. Les taux tendaient à être plus élevés dans les départements ayant redémarré les invitations le plus tôt en 2015, mais également dans ceux qui avaient mis en place des stratégies complémentaires de remise de kits, notamment par l'envoi en direct du test aux personnes concernées, lors de la seconde relance (Ille-et-Vilaine et Côte d'or par exemple).

QUELLES SONT LES PRINCIPALES PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION PRÉVISIBLES ?

En France, le nouveau programme de dépistage organisé du CCR par le test OC-Sensor® est en place.

La meilleure performance, la plus grande fiabilité et la simplicité du nouveau test devraient permettre un impact de santé plus élevé et une meilleure participation potentielle, non encore observée. Celle-ci reste bien en deçà des attentes : aussi le seul bénéfice du passage à ce test immunologique plus performant provient-il à ce jour d'un meilleur rendement du dépistage des cancers invasifs et d'adénomes.

La faiblesse de la participation pose la question d'éventuelles pertes de chance. Elle interroge le seul accès au test *via* le médecin traitant. On sait d'ailleurs que seuls 70 % des personnes de la tranche d'âge consultent ce praticien dans l'année, 90 % en deux ans, ce qui réduit d'autant l'espérance de participation (Données Sniiram, 2016). Une optimisation des modalités d'accès au kit devrait être introduite lors de la révision du cahier des charges du programme de dépistage. Les principales pistes explorent l'extension de la remise de kits à d'autres professionnels de santé (gastroentérologues, gynécologues, pharmaciens, centres d'examen de santé...) et leur adressage direct par courrier au domicile des personnes concernées en relance. Une étude française réalisée en Ille-et-Vilaine a notamment confirmé que l'envoi direct de kits lors du second courrier de relance permet de gagner de l'ordre de 8 à 9 points de participation [9] pour dépasser l'objectif de 45 % de participation.

Certains points nécessitent des expérimentations et une évaluation plus approfondie. La qualité de l'évaluation du niveau de risque par un autre professionnel de santé ou par la personne elle-même (auto-questionnaire) devra être évaluée (aux Pays-Bas, par exemple, les tests sont envoyés à l'ensemble de la population indépendamment du niveau de risque). La transmission par les structures de gestion aux médecins généralistes de la liste de leurs patients éligibles n'ayant pas réalisé de test, et l'accès *via* un serveur à l'éligibilité des patients pourraient être généralisés et systématiques. Cette transmission a été identifiée dans une étude française comme

l'un des points, avec la formation et la rémunération [10], ayant la préférence des médecins généralistes en termes de mesures incitatives et il a été démontré dans un essai français qu'elle était susceptible d'améliorer la participation [11].

L'utilisation du test immunologique devait permettre de doubler au minimum le nombre de lésions cancéreuses et précancéreuses détectées. Les premières études sur le programme sont à ce stade seulement encourageantes et nécessitent d'être consolidées au niveau national. Afin d'assurer une équité diagnostique, d'assurer une harmonisation des pratiques et de consolider l'évaluation du programme, il serait opportun d'intégrer au programme une démarche d'amélioration de la qualité impliquant les hépato-gastroentérologues et les anatomocytopathologistes : la mise en place notamment de compte-rendus types standardisés et d'un retour d'information à ces professionnels sur leurs pratiques et sur les résultats des examens complémentaires, leur permettrait de s'étalonner. La plupart des programmes européens disposent de ce type de démarche et d'indicateurs. Les sociétés de gastroentérologie travaillent, en lien avec l'INCa, à en définir les modalités opérationnelles².

On note enfin que les différences de positivité et du type de lésions détectées selon le sexe et l'âge pourraient inciter à affiner la stratégie d'utilisation du test : par exemple en modulant son seuil de positivité ou en envisageant l'adaptation en fonction du sexe de l'âge d'entrée dans le programme, un point déjà soulevé par le groupe de réflexion sur l'éthique du dépistage (GRED) de l'INCa en 2016 [12]. Ceci dans une démarche plus large de définition d'une approche personnalisée et ajustée en fonction du niveau de risque d'un programme actuellement limité aux personnes à risque moyen, laquelle pourrait s'appuyer sur des scores en y intégrant les personnes à risque aggravé (Action 1.5, Plan cancer 2014-19). Une étude médico-économique en cours, menée par l'INCa, modélisera, de manière comparée, les places respectives, dans une stratégie de dépistage ajustée au niveau de risque, du test immunologique, de la coloscopie d'emblée, de la rectosigmoïdoscopie, de tests sanguins, de la vidéocapsule et de la coloscopie virtuelle. Des études internationales sont en cours comparant les différentes approches.

En conclusion, la France a fait le choix d'un programme intégré proposant un test unique, de performance prouvée, sur l'ensemble de son territoire. Au-delà de la problématique générale que véhicule le concept de dépistage dans la population, l'utilisation d'un test de recherche de sang dans les selles et l'image du CCR restent des freins à la participation. Une évolution continue de ce programme, basée sur des résultats d'études permettant d'affiner sa cible, ses modalités et la mobilisation

2 Voir chapitre 5 page 47.

des acteurs est nécessaire. Elle devrait permettre à ce programme majeur de santé publique d'atteindre enfin sa pleine efficacité³.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le thème traité.

RÉFÉRENCES

1. Ministère chargé de la santé et des solidarités. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers [en ligne]. Paris, Légifrance, JORF, n° 295 du 21 décembre 2006 [consulté le 20/12/2017]. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000460656>
2. Haute Autorité de Santé. Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles. Saint-Denis-la-Plaine, Décembre 2008.
3. Institut national du cancer. Programme national de dépistage organisé du cancer colorectal – Synthèse relative aux modalités de migration vers l'utilisation des tests immunologiques de dépistage. INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011.
4. Ministère des affaires sociales, de la santé et des Droits de la femme. Arrêté du 23 septembre 2014 portant introduction du test immunologique dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal [en ligne]. Paris, Légifrance, JORF, n° 230 du 4 octobre 2014 [consulté le 05/12/2017] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029534932&categorieLien=id>
5. Santé publique France. Taux de tests immunologiques positifs au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2015-2016 [en ligne]. Saint-Maurice, Santé publique France, 2016 [consulté le 02/11/2017]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/134654/483767/version/1/file/4-Tableau+4.xls>

³ Au moment de l'impression de cet ouvrage, les chiffres de la participation au programme pour la période 2016-2017 et les autres indicateurs de performance du programme pour la période du 14 avril au 31 décembre 2015 (après introduction du test immunologique) sont les suivants : le taux de participation est de 33,5 % (hommes : 32,1 % ; femmes : 34,7 %), en légère augmentation par rapport à la période précédente. Il varie selon les territoires : le taux le plus bas est observé en Corse (14 %) et le plus élevé dans les pays de la Loire (41 %). Les performances du test immunologique sont nettement supérieures à celles du test au gaïac (2013-2014), avec une valeur prédictive positive pour la détection des lésions néoplasiques avancées plus élevées (38,6 % vs 23,3 %) ; un taux de détection des adénomes avancés plus élevé (12,1 % vs 3,3 %, soit un taux 3,7 fois supérieur) ; un taux de détection des cancers plus élevé (2,9 % vs 1,2 %, soit 2,4 fois supérieur) et une proportion plus élevée de cancers invasifs détectés à un stade plus précoce (Stade I : 46,5 % vs 37,7 %) (chiffres communiqués par le Dr Frank Assogba, Santé Publique France).

6. Denis B, Gendre I, Perrin P : Bilan des 18 premiers mois du programme français de dépistage du cancer colorectal par test immunologique. *Colon Rectum* (2017) 11 : 78. doi :10.1007/s11725-017-0707-1.
7. Santé publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2015-2016 [en ligne]. Saint-Maurice, Santé publique France, 2016 [consulté le 02/11/2017].
<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/134669/483786/version/1/file/1-Tableau+1-2.xls>
8. Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H ; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy* 2012 Sep ; 44 Suppl 3 : SE49-64.
9. Piette C, Durand G, Bretagne JF, *et al.* Additional mailing phase for FIT after a medical offer phase : The best way to improve compliance with colorectal cancer screening in France. *Dig Liver Dis* (2016) ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.09.015>
10. Sicsic J, Krucien N, Franc C. What are GPs' preferences for financial and non-financial incentives in cancer screening? Evidence for breast, cervical, and colorectal cancers. *Social Science & Medicine* 2016 ; 167 : 1-127.
11. Rat C, Pogu C, Le Donné D, *et al.* Effect of physician notification regarding nonadherence to colorectal cancer screening on patient participation in fecal immunochemical test cancer screening. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 318 (9) : 816-24.
12. Institut national du Cancer. Ethique et dépistage organisé du cancer colorectal – Analyse du dispositif français, collection appui à la décision. Boulogne-Billancourt, INCa, mai 2016.

Rôle des structures de gestion à l'heure de la régionalisation

Michel Thirion

Médecin Coordonnateur ADPS 51, 25 rue du Jard, 51100 Reims.

HISTORIQUE

Les Structures de Gestion du Dépistage Organisé (SGDO) sont nées de la volonté de généraliser et de réglementer le Dépistage Organisé (DO) en France.

Les premières expérimentations de Dépistage Organisé du cancer colorectal (DO CCR), à partir des années 1983 [1], se sont appuyées sur les caisses d'assurance maladie et leur centre d'examen de santé. Puis une « campagne » sans la participation des médecins généralistes a été lancée à partir de 1986 dans le Calvados. Suivront à partir de 1989 le Nord-Pas-de-Calais, l'Aquitaine et la Bourgogne. Seule la Bourgogne a associé dès le départ les médecins généralistes, le Calvados le faisant dans sa deuxième campagne à partir de 1991.

En 1989-1990, sur le Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information Sanitaire (FNPEIS) la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a financé en partie les 10 sites expérimentaux du DO des cancers du sein. Pour ce faire des associations nouvelles ou existantes, ayant pour objectif la santé publique ou l'organisation collective des professionnels de santé, ont été agréées pour le DO du cancer du sein. Ce sont les ancêtres des SGDO actuelles. Le cas de l'Isère est particulier car, dans ce département en 1990, 3 dépistages ont été associés en couplant au dépistage colorectal, le dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus.

Le programme national de dépistage systématique du cancer du sein a été établi par la Direction Générale de la Santé (DGS) en 1994. Un premier Cahier des Charges National (CCN) est paru en 1996 [2].

En février 2000 a été annoncé un programme national de lutte contre le cancer [3] prévoyant notamment la généralisation du DO dans le cadre de l'article L 1411-2 du code de la santé publique. La généralisation du DO du cancer du sein était prévue pour 2001, celui des cancers du côlon-rectum et du col de l'utérus d'ici 2003. Il était indiqué que les DO des cancers seraient mis en œuvre sur la base de CCN publiés par arrêté. Et que l'organisation reposerait sur des structures de gestion départementales qui en seraient les instances opérationnelles. Les SGDO étaient nés.

Le CCN de 2001 [4] définissait les missions des SGDO, à savoir :

« La structure de gestion est responsable :

- de la sensibilisation et de l'information des médecins,*
- de la sensibilisation et de l'information de la population,*
- des relations entre les professionnels de santé et les personnes dépistées pour le recueil et l'enregistrement des résultats des tests,*
- de la gestion d'un fichier centralisé de personnes invitées et son enrichissement par les examens réalisés et les signalements des sujets exclus d'un dépistage par les médecins,*
- de l'évaluation interne et de l'assurance qualité du programme,*
- du retour d'information vers les professionnels de santé avec un retour périodique de statistiques individuelles et globales permettant à chaque médecin d'évaluer sa pratique. »*

Pour le DO CCR, il faudra attendre 2003 pour le lancement d'études pilotes dans 21 départements et 2005 pour l'annonce de la généralisation qui sera effective en 2008. Sauf en Alsace, les SGDO sein seront choisies pour l'organisation du DO CCR.

DE 2003 À AUJOURD'HUI

En 2006, par un arrêté en date du 29 septembre [6], un nouveau CCN est publié abrogeant celui du 24 septembre 2001.

Cette période a été marquée par des changements d'organisation des tutelles (URCAM, puis GRSP par la loi du 9 août 2004, puis ARS en avril 2010 [5]). Elle a vu la création de l'INCa en 2004, pour coordonner les actions de lutte contre le cancer.

Comme indiqué précédemment, le dépistage du cancer colorectal a vu le jour entre 2003 et 2008 dans l'ensemble des départements.

Fin 2014 et 1^{er} semestre 2015, le fonctionnement des SGDO a été perturbé par le changement de test de dépistage du cancer colorectal. Le test au gaïac Hémocult II[®] a été abandonné en décembre 2014 au profit d'un test immunologique OC Sensor[®]. Une rupture d'activité a eu lieu pendant 5 à 9 mois selon les structures, du fait d'un défaut de « tuilage » entre l'ancien et le nouveau test empêchant

l'approvisionnement des nouveaux tests. Aucune invitation n'a été envoyée de janvier à juin-juillet 2015 au mieux.

Les commandes de tests ne sont plus passées directement par les SGDO chez le fournisseur mais transitent par la CNAMTS. Les médecins sont invités à commander leurs kits sur le site ameli.pro. Ces kits sont pré-identifiés à leur nom.

À l'occasion de l'appel d'offres pour la fourniture du nouveau test, un nouveau CCN a été publié le 23 septembre 2014 remplaçant l'annexe IV du CCN de 2006 qui concernait le DO CCR.

L'organisation antérieure reposait sur des centres de lectures des Hémocult II[®] proches des SGDO. Un lien existait entre le biologiste et le médecin coordonnateur de la SGDO. Le centre de lecture était en étroite communication avec la SGDO puisque celui-ci, soit était connecté via un Réseau Privé Virtuel (VPN) sur la base de la Structure de Gestion, soit échangeait par réplique journalière, les données d'identité et de résultat.

Le choix d'un centre unique de lecture pour la France sans aucune possibilité d'échanges de données sur l'identité et l'adresse des personnes, ni sur leur antériorité de participation ou de résultat a généré ce qui est perçu par les Coordonnateurs des SGDO comme une baisse de qualité : double test, test non imputé à une personne, pas de contrôle des courriers de résultats.

La sous-traitance de la gestion des kits y compris le renvoi en cas de test non analysable, par une société située à l'étranger ne contribue pas à la souplesse nécessaire à une bonne gestion de ces cas.

DEMAIN LA RÉGIONALISATION

L'objectif 16, action 16.4 du plan cancer 2014-2019 vise à promouvoir, dans un objectif d'harmonisation des pratiques et d'efficacité, une organisation régionale des structures de gestion en appui des échelons territoriaux.

L'INCa a été saisi à 3 reprises (en 2015 et 2 fois en 2017) par la DGS pour mettre en œuvre cette action 16.4.

En décembre 2016, La DGS a envoyé une circulaire aux ARS relative à l'évolution du dispositif des SGDO, suivie par une autre circulaire en avril 2017 relative à la mise en place des centres régionaux de coordination des dépistages des cancers

À fin 2017, la régionalisation des DO est une certitude mais les modalités n'en sont pas encore fixées.

En effet, les textes ci-dessus cités s'appuient sur une structure juridique unique à l'échelon de la Région issue du redécoupage de la carte des régions, adoptée le 17 décembre 2014 et la loi NOTRe (Nouvelle organisation territoriale de la République) votée en août 2015. Les anciennes SGDO devraient disparaître juridiquement et

laisser place à de simples sites territoriaux du Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers (CRCDC).

Cette organisation non encore figée par arrêté a suscité de nombreuses réactions tant des Médecins Coordonnateurs par leur Association ACORDE que des Présidents des SGDO par leur Fédération FEDOC ainsi que d'autres acteurs du DO.

Fin octobre 2017, la DGS a envoyé une note d'information aux ARS qui sans remettre en cause l'unicité du CRCDC comme l'interlocuteur unique de l'ARS notamment pour recevoir les financements de l'État, semble ouvrir dans son dernier paragraphe, la possibilité de délégation de mission aux anciennes Structures qui garderaient une existence juridique mais ne pourraient plus « mettre en œuvre les DO ». Le premier semestre 2018 devrait voir une stabilisation du dispositif.

Il n'y a pas d'intérêt ici de rappeler les missions historiques (CCN 2006) des anciennes SGDO qui se dissoudraient complètement dans le CRCDC. Elles sont largement connues de tous les acteurs directs ou indirects du DO CCR. Attachons nous plutôt à définir les missions et fonctions du CRCDC :

Missions propres à l'échelon territorial destinées à garantir une efficacité et une qualité maximum au dispositif.

Sensibilisation et relations avec les Professionnels de Santé

Ces missions sont réalisées en s'appuyant sur :

- La force des réseaux locaux de Professionnels de Santé, expert, leader, militant, souvent impliqués depuis le démarrage des DO dans leur département.
- Le rôle du Médecin Coordonnateur en lien avec ses confrères connus de longue date (lycée, faculté ou exercice hospitalier ou libéral)
- La participation du Médecin Coordonnateur dans les groupes d'Enseignement Post Universitaire, Réunion Concertation Pluridisciplinaire (RCP), Staff, Conseil Scientifique, réseau de cancérologie...

Tous ces acteurs permettent :

- De mobiliser les médecins traitants, les Spécialistes des organes concernés, les Médecins DIM, les Médecins du Travail..., d'échanger régulièrement avec eux pour entretenir cette mobilisation.
- De nouer des relations « gagnant – gagnant » avec ces mêmes professionnels pour leur faciliter leur tâche et améliorer le recueil des exclusions médicales, le suivi des positifs et l'obtention des données nécessaires à l'évaluation.

Sensibilisation et relations avec les milieux de type médicosocial et associatif

L'identification forte d'une entité territoriale et de ses intervenants lors d'actions locales : Atelier Santé Ville, formation de personnes relais d'information au sein des

structures médicosociales ou associatives, manifestation commune répétée envers les publics précaires,...

Sensibilisation et relations avec la population

L'organisation de manifestations grand public : randonnées, courses à pied ou à vélo, spectacles, rend perceptible l'échelon local et favorise les liens entre la population et l'équipe locale du DO. La relation est plus humaine et moins administrative. Les messages sont donc mieux perçus.

Gestion d'un fichier centralisé de personnes invitées et son enrichissement par les examens réalisés et les signalements des sujets exclus d'un dépistage par les médecins.

Le recueil des antécédents ou examens réalisés en amont du dépistage ou entre 2 vagues n'est pas automatique. Nous constatons l'absence de statut du Médecin Coordonnateur qui lui donnerait le droit d'obtenir des données utiles, recueillis par d'autres (PMSI, données Assurance Maladie et Contrôle Médical, DMP...). Les relations personnelles entre le Médecin Coordonnateur et le Professionnel de Santé favorisent souvent la transmission de renseignements indispensables pour constituer de manière optimum à partir du fichier brut de la population cible, le fichier des exclus et celui des personnes éligibles. Outre l'aspect économique de ne pas inviter des personnes qui ne doivent pas l'être, il y a un aspect éthique tout aussi important.

Évaluation interne et de l'assurance qualité du programme

La qualité du programme repose sur l'évaluation du dispositif global du DO. Cette évaluation repose sur l'agrégation des données de chaque dépistage individuel et de l'action de chaque Professionnel de Santé concerné. Les correctifs ou changements souhaitables pour améliorer le dispositif et donc les indicateurs de qualité, reposent sur des changements de procédures ou sur des modifications de façon de faire des acteurs du DO. L'intervention du Médecin Coordonnateur bien inséré localement est un facteur favorisant l'acceptation de ces changements par ces acteurs.

Toutes ces missions sont le fruit d'un travail d'équipe dont le noyau est le Médecin Coordonnateur.

Il s'appuie sur un secrétariat médical dont chaque membre est connu de ses correspondants du fait de la proximité.

Ces éléments ne sont pas exhaustifs, chaque SGDO a construit son relationnel local selon le contexte territorial de proximité, sa vision du dispositif, et les possibilités offertes par les tutelles.

Missions qui peuvent être structurées au niveau régional

Gouvernance du CRCDC

Il est évident que les missions et fonctions territoriales de proximité doivent être harmonisées et coordonnées à l'échelon régional. Le CRCDC doit donc être dirigé collégalement et majoritairement par les représentants des sites territoriaux de proximité, à savoir les représentants statutaires des territoires s'ils gardent une entité juridique et les médecins coordonnateurs. La présence de représentants des usagers est souhaitable au sein de l'instance dirigeante du CRCDC. S'agissant d'un programme de santé publique et de Dépistage Organisé, la gouvernance doit être majoritairement médicale.

Comités Scientifiques

Nul ne conteste la nécessité d'harmoniser les messages, les pratiques, le recueil des données, la saisie des items nécessaires à l'évaluation. L'échelon régional est le niveau adéquat. Pour ce faire, des comités scientifiques et techniques doivent être mis en place à ce niveau, pour chacun des 3 dépistages sein, colorectal et col de l'utérus. Ils doivent être composés pour chaque organe, d'« experts » issus de chaque site territorial afin que chaque école soit représentée et que les recommandations puissent être acceptées par tous.

Fonctions supports

Ces missions médicales territoriales dans le cadre du DO, nécessitent un certain nombre de fonctions supports sans lien étroit avec les acteurs de terrain. La proximité n'est donc plus requise pour les assurer. Il s'agit de l'administration logistique : ressources humaines, paye, comptabilité, paiement, achats...

Le niveau régional est idéal pour une mutualisation de ces fonctions supports.

La complexité et l'évolution permanente de la réglementation peuvent même faire discuter une externalisation des fonctions Ressources Humaines et paye, voire même la comptabilité, auprès de prestataires externes spécialisés. Leur externalisation diminuerait le nombre de salariés du CRCDC et la masse salariale imputée au programme de dépistage.

Lien d'intérêt : aucun

RÉFÉRENCES

1. Dubois G. Rapport au Ministre délégué à la santé sur le dépistage du cancer du côlon et du rectum en France, 1994-09-23.
2. Comité national de pilotage. Cahier des charges du Programme national de dépistage systématique du cancer du sein. DGS, 1994, mise à jour : janvier 1996.
3. Programme national de lutte contre le cancer. Direction générale de la Santé, 1^{er} février 2000.
4. Arrêté du 27 septembre 2001 fixant le modèle de la convention-type (mentionnée à l'art. L. 1411-2 du Code de la santé publique). JO du 3 octobre 2001. BO n° 2001-43 du 22 au 28 octobre 2001.
5. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, JORF du 22 juillet 2009.
6. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers, NOR : SANP0623877A.

Place de la coloscopie de dépistage et autres alternatives dans la population à risque moyen de cancer colorectal

Romain Coriat^{1,2}, Stanislas Chaussade^{1,2}

¹ Service de Gastroentérologie, Hôpital Cochin, GHU Ouest, AP-HP, Paris, France.

² Unité INSERM U1016, Université Paris Descartes, Paris, France.

INTRODUCTION

La campagne de dépistage organisé du cancer colorectal (CCR) se décompose en deux temps : un temps de dépistage de l'ensemble de la population à risque moyen par une recherche de sang dans les selles puis une coloscopie dont l'indication est restreinte aux patients présentant un test positif. Il a été démontré que le dépistage organisé permet de détecter le CCR à un stade précoce, réduisant ainsi sa morbidité et sa mortalité [1]. Le choix de cette stratégie a été validé sur la base de données scientifiques, du modèle social français qui inclut la prise en charge complète des soins, et les conditions d'organisation et de ressource de l'endoscopie en France.

Cette campagne, comme précisé dans les autres chapitres de cet ouvrage a exclu les patients à haut risque en raison d'antécédents familiaux ou de maladie inflammatoire et à risque très élevé en raison d'une prédisposition héréditaire.

L'ensemble de ce chapitre est focalisé sur la place de la coloscopie ou des alternatives à la coloscopie dans la population à risque moyen de CCR, actuellement cible de la campagne de dépistage organisé. Les sujets concernés sont tous les hommes et les femmes de 50 à 74 ans sans symptôme ni antécédent personnel ou familial de CCR ou d'adénome. Cette population présente un risque de 3 à 4 % de CCR et représente environ 18 millions de personnes en France.

Si les avantages (coût, iatrogénie moindre, égalité des chances, lutte contre les inégalités) et les inconvénients (participation de la population, adhésion du personnel soignant) d'une campagne de dépistage organisé par recherche de sang dans les selles sont identifiés, certains pays ont adopté une stratégie de prévention plus agressive et opportuniste. Ainsi, à l'opposé de la stratégie française, les États-Unis d'Amérique et l'Allemagne ont privilégié la coloscopie en première intention, là ou d'autres pays sont parfois amenés à proposer une recto-sigmoïdoscopie.

LA RECTOSIGMOÏDOSCOPIE DE DÉPISTAGE

La séquence adénome-carcinome est la principale voie par laquelle se développe le CCR. Il a été identifié, qu'en l'absence de facteurs génétiques favorisants, cette séquence se développait sur une période de 5 à 10 ans [2]. Deux tiers des CCR sont détectés dans le côlon sigmoïde et le rectum, et l'âge moyen au diagnostic d'adénome du sigmoïde est de 60 ans [3]. Aussi, l'intérêt de la réalisation d'une sigmoïdoscopie seule ou le plus souvent d'une sigmoïdoscopie suivie d'une coloscopie en cas de lésion recto-sigmoïdienne significative a été évalué en population à risque moyen.

Le programme britannique de dépistage du cancer du côlon du National Health Service (NHS) a exploré au Royaume Uni une stratégie qui consiste en la réalisation d'une recto-sigmoïdoscopie à l'âge de 55 ans, complétée par une coloscopie en cas de lésion significative [4]. Cette stratégie d'exploration parcellaire du cadre colique a permis l'identification de cancers situés majoritairement au niveau du rectum et du sigmoïde (TAB. 1) [4]. Le tableau 1 montre la répartition du site du cancer en fonction de la modalité de dépistage. Les CCR détectés par cette technique étaient le plus souvent du côté gauche (74,2 %). L'évaluation randomisée du dépistage par recto-sigmoïdoscopie réalisée au Royaume-Uni (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial : UKFSST) a inclus plus de 170 432 personnes âgées de 55 à 64 ans

TABLEAU 1. Proportion (%) de cancers du colon et du rectum en Angleterre et en Irlande en fonction de la localisation.

	Rectum	Colon gauche	Colon transverse	Colon droit
Dépistage par rectosigmoïdoscopie*	36,3	37,9	5,7	20,3
Diagnostic hors dépistage	18,2	34,5	8,2	39,2

* Indication à une coloscopie de complément si un adénome est identifié lors de l'examen.

dans 14 centres [5]. Dans l'analyse en intention de traiter des patients randomisés dans le groupe dépistage, et indépendamment de leur participation au dépistage, l'incidence de tous les CCR a été réduite de 26 % et celle des cancers du recto-sigmoïde de 41 %. Cela était associé à une réduction de la mortalité de 30 % pour les CCR et de 46 % pour les cancers du rectum et du sigmoïde. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'essai italien SCORE qui reprenait la même stratégie que l'étude du UKFSST, avec une réduction de 18 % du CCR en général et de 24 % pour les cancers du recto sigmoïde [6].

L'indication de la coloscopie complémentaire diverge en fonction des essais. A titre d'exemple, l'essai randomisé multicentrique UKFSST proposait une coloscopie complémentaire uniquement lorsqu'il existait à la recto-sigmoïdoscopie un adénome de plus d'un centimètre et/ou plus de 3 adénomes et/ou une composante tubulovilleuse ou villose, et/ou une dysplasie de haut grade et/ou plus de 20 polypes hyperplasiques au dessus du rectum [5]. Ainsi toutes les lésions identifiées lors de la recto-sigmoïdoscopie ne justifiaient pas une coloscopie complémentaire. Parmi les 40 674 participants inclus dans le groupe recto-sigmoïdoscopie, 71 % ont eu une polypectomie pendant l'examen pour des polypes et seulement 5 % d'entre eux (n = 2 131) ont eu une indication de coloscopie selon les critères cités ci-dessus. Dans l'étude SCORE, le seuil de déclenchement de la coloscopie était un adénome de plus de 5mm, une composante tubulovilleuse ou villose et/ou une dysplasie de haut grade. L'essai UKFSST a révélé que pour prévenir un cas de CCR, 191 patients devaient être dépistés avec un recul de 11 ans [7]. L'analyse groupée de 4 essais prospectifs montre l'absence d'intérêt de la rectosigmoïdoscopie chez les femmes de plus de 60 ans. Un avantage significatif de la recto-sigmoïdoscopie de dépistage est la possibilité de faire le test sans préparation complète de l'ensemble du cadre colique voire sans anesthésie.

L'étude randomisée NORCCAP, réalisée en Norvège, a comparé deux stratégies interventionnelles soit une recto-sigmoïdoscopie, soit l'association d'une recto-sigmoïdoscopie et d'un test de recherche de sang dans les selles *versus* simple observation. Cette étude a confirmé l'effet protecteur de la recto-sigmoïdoscopie mais n'a révélé aucune différence dans l'incidence du CCR à 7 ans entre les 2 types d'intervention [8].

LA COLOSCOPIE DE DÉPISTAGE

Le dépistage par coloscopie permet de détecter des adénomes, dont certains sont précurseurs de CCR. La coloscopie reste l'examen de référence pour le diagnostic d'adénocarcinome colique. Cet examen permet l'exérèse des polypes et leur analyse anatomopathologique. La coloscopie comporte un faible risque d'événements indésirables et de complications (saignements, perforations). Le risque de saignement

était de 0,26 % et la perforation du côlon de 0,04 % dans le programme britannique [9]. Dans une logique d'examen de dépistage, la coloscopie a prouvé son efficacité diagnostique. Outre l'intérêt diagnostique, il a été montré qu'après une coloscopie normale ou la résection de lésion non adénomateuse, il existait une diminution prolongée du risque de CCR dont l'ampleur varie selon les études et le site. Une diminution d'incidence de l'ordre de 70 % est attendue avec une protection de l'ordre de 40 % pour le colon proximal et 85 % pour le colon distal. Cette diminution d'incidence est associée à une diminution de mortalité spécifique de 60 à 65 %.

Aucune étude randomisée contrôlée comparant la coloscopie au test immunologique fécal (FIT) dans la population à risque moyen n'est encore disponible. Plusieurs études sont en cours en Espagne (ColonPrev Study), aux États Unis (CONFIRM) et en Europe du Nord (NordICC) dont les résultats ne devraient être connus qu'en 2022, 2026 et 2027, respectivement. Les premières données préliminaires de l'étude ColonPrev ont montré que les sujets du groupe de patients dépistés par recherche de sang dans les selles participaient plus volontiers au dépistage que ceux dans les patients du groupe coloscopie [10]. La proportion de personnes atteintes d'un CCR et diagnostiquées était similaire dans les deux groupes. En revanche, une proportion supérieure d'adénomes a été identifiée dans le groupe coloscopie. Ces résultats préliminaires justifient une vigilance importante avant de tirer des conclusions précipitées.

La coloscopie pour être le plus protectrice possible doit être faite dans de bonnes conditions et répondre à plusieurs critères de qualité¹. Le risque de développement d'un cancer dans les trois ans qui suivent une coloscopie, ou cancer d'intervalle, est d'autant plus faible que l'endoscopiste présente un taux de détection d'adénome moyen élevé [11]. Dès lors plusieurs critères de qualité ont été validés dont le temps de retrait de l'endoscope et la qualité de la préparation [12].

Dans le cadre du dépistage, l'adhésion de la population est un critère primordial. Or, il a été montré dans le début des années 2000, par une étude anglaise qu'à choisir les patients préféreraient réaliser un examen alternatif à la coloscopie plutôt qu'une nouvelle coloscopie. Ces résultats font écho aux résultats allemands où seulement 20 à 25 % des personnes invitées au dépistage réalisent une coloscopie dans les 10 ans. Ainsi, la participation de la population dans une logique de dépistage de masse par coloscopie présente un risque de faible participation. L'introduction d'un programme de dépistage généralisé par coloscopie en France ciblerait 1,8 million de nouvelles personnes à risque moyen chaque année (coloscopie tous les 10 ans des 18 millions de personnes concernées) et induirait pour un taux de participation attendu de 25 p. cent, environ 450 000 coloscopies supplémentaires par an soit un

1 Voir chapitre 5 page 47.

surcroît de près de 40 p cent de l'activité endoscopique actuelle sans compter les coloscopies de surveillance induites.

Certaines équipes ont proposé des scores de risque de développement d'un adénome avancé ou d'un adénocarcinome. A titre d'exemple, le score de Kaminski² est établi en fonction du sexe, de l'âge, des antécédents familiaux, de l'intoxication tabagique, et du BMI (Kg/m²) [13]. Ce score permet de prédire le risque et ainsi de proposer une coloscopie, non pas à toute la population à dépister mais exclusivement à une population ciblée. Cela présente l'avantage d'être en phase avec la stratégie actuelle pour la majorité de la population et permet une capacité de déploiement rapide car elle identifie une sous population à haut risque. La valeur discriminante de ce type de score est souvent inférieure à celle du test fécal et doit donc à ce stade être réservée à des sujets refusant ou n'ayant pas accès au test fécal.

Plusieurs travaux ont évalué l'apport de la coloscopie dans la population générale à l'aide de différents modèles. Il est à noter que ces études ont le plus souvent été réalisées avec une hypothèse de participation de la population de 100 % ou dans une hypothèse de coût adaptée au système de soins Anglo-Saxon. Néanmoins, certains de ces travaux suggèrent l'intérêt possible d'une coloscopie préventive unique vers l'âge de 55 ans chez les hommes et de 60 ans chez les femmes.

LES ALTERNATIVES À LA COLOSCOPIE

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que les alternatives à la coloscopie disponibles en France, et pour lesquelles une littérature scientifique suffisante existe, aboutissant dans les deux cas à des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il s'agit en l'occurrence de la vidéocapsule colique et de la colographie par tomodensitométrie (souvent appelée "coloscopie virtuelle"). Ces deux alternatives sont discutées ici dans le cadre strict du dépistage colique c'est à dire indépendamment d'autres indications potentielles, notamment pour la vidéocapsule colique

La vidéocapsule colique

La vidéo capsule colique³, développée depuis bientôt une décennie par Given Imaging puis par Medtronic est actuellement un dispositif de seconde génération qui mesure 11.6 x 31.5 mm. Elle dispose de 2 caméras qui couvrent un angle de vision de 360° et d'une batterie assurant son fonctionnement pendant 10 heures. Elle utilise le logiciel RAPID[®] qui adapte le nombre de prises de vue en fonction de la rapidité de la progression de 4 à 35 images par seconde. Grace à une préparation

² Voir chapitre 10 page 99.

³ Pour une revue de la littérature voir le rapport de la HAS sur www.has-sante.fr

colique renforcée, une visualisation satisfaisante du colon est obtenue dans plus de 80 % des cas. L'excrétion anale avant la fin du fonctionnement de la batterie, témoignant du caractère complet de l'exploration, est observée dans 90 % des cas. La lecture est réalisée en environ 40 minutes. Des algorithmes d'aide à la lecture en cours de développement vont permettre de raccourcir sensiblement ce temps de lecture sans perte de sensibilité. La lecture peut aussi être déléguée au moins en partie à des personnels entraînés.

La sensibilité moyenne (méta-analyse HAS) de cette technique pour détecter les adénomes de plus de 6 mm est de 78 %. Elle est de 80 % pour les adénomes de plus de 10 mm et de 100 % pour les cancers. La spécificité moyenne est de 74 % pour les polypes de plus de 6 mm et atteint 92 % pour ceux dépassant 10 mm. Dans une étude randomisée, la capsule était supérieure au coloscanner à l'air pour la détection des adénomes. La réalisation d'une capsule colique est sûre avec un risque de rétention très faible chez les patients ne présentant pas de syndrome de Koenig. Le seul risque est lié à l'utilisation de boosters laxatifs à base de phosphate de sodium qui doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale et chez le sujet fragile.

L'intérêt de la capsule colique comme *examen de première intention pour le dépistage* du cancer colorectal reste à évaluer. Son caractère non invasif, sa bonne sensibilité et surtout sa forte valeur prédictive négative sont des atouts non négligeables. Il convient cependant de les mettre en balance avec le coût du dispositif, la nécessité d'une préparation colique rigoureuse, et enfin avec le taux de participation à atteindre en population générale pour qu'une telle méthode de dépistage ait une chance de devenir coût-efficace.

Dans l'état actuel des connaissances il faut donc s'en tenir *aux recommandations de la HAS* publiées en 2016⁴ faisant de la capsule une alternative à la coloscopie optique dans les cas où cette dernière est incomplète (ou contre-indiquée). Les cas (dont le nombre est inconnu) de patients refusant la coloscopie optique après un test fécal positif sont à envisager à l'échelon individuel et ne peuvent faire l'objet de recommandations.

La colographie par tomодensitométrie dans le dépistage

Une méta-analyse suggère que la colographie virtuelle a une sensibilité de 96 % pour l'identification d'une lésion colique significative (CCR ou polypes

4 « La capsule colique constitue une modalité d'exploration pouvant être réalisée chez un sujet adulte (hors contexte de maladie inflammatoire chronique intestinale) pour la recherche de polypes et de cancers dans un contexte de coloscopie optique incomplète non imputable à un défaut de préparation colique ou à une sténose digestive. Le choix en pratique entre une capsule colique et une coloscopie virtuelle relèvera d'une décision médicale partagée impliquant une présentation aux patients des atouts, limites et incertitudes associées à chacune de ces modalités d'exploration colorectale. »

> 1 cm) [14]. L'essai SIGGAR (essai clinique multicentrique randomisé) a comparé la colographie virtuelle à la coloscopie dans une cohorte de patients symptomatiques et a révélé que la sensibilité pour l'identification des lésions coliques supérieures à 10 mm des deux examens était comparable [15]. La colographie virtuelle permet aussi de détecter des lésions extra-coliques principalement surrenaliennes, hépatiques ou rénales. La colographie virtuelle n'est pas validée comme examen de dépistage. Cet examen reste indiqué exclusivement après échec d'une coloscopie ou chez les patients à haut risque anesthésique. Bien qu'elle soit généralement perçue comme étant moins invasive, la colographie virtuelle nécessite toujours une préparation intestinale, l'insertion d'une sonde rectale pour faciliter la distension intestinale avec de l'air ambiant ou du dioxyde de carbone et une acquisition en décubitus dorsal et ventral. Dans la population asymptomatique cible du dépistage, la colographie virtuelle ne peut être considérée comme une alternative à la coloscopie. Les complications de la colographie virtuelle sont rares (0,5 %). La complication la plus importante est la perforation du côlon. Une méta-analyse a révélé que le risque de perforation était de 0,01 %. L'exposition aux rayonnements est un facteur souvent cité dans la prise en compte de cet examen. Une étude a rapporté que le risque de cancer est augmenté de 0,2 % lors d'un dépistage tous les 5 ans entre 50 et 80 ans [16].

CONCLUSION

La place de la coloscopie dans l'arsenal des examens de dépistage est indiscutable. Cet examen ne peut, à l'heure actuelle, se substituer à la recherche de sang dans les selles par test immunologique dans la population à risque moyen. Néanmoins, l'identification d'un score permettant de sélectionner les patients à un haut risque d'adénome avancé ou d'adénocarcinome, n'ayant pas accès au test fécal, permettrait de proposer la coloscopie comme examen de dépistage dans cette population à risque moyen ainsi sélectionnée. Enfin, ni la vidéocapsule colique ni la colographie virtuelle ne peuvent s'envisager en première intention dans une logique de dépistage de masse. Leur indication se situe en seconde ligne en cas de coloscopie incomplète ou impossible et avec un avantage probable dans ce cas pour la capsule.

Liens d'intérêt : Stanislas Chaussade est consultant pour Medtronic. Romain Coriat ne déclare aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Rutter MD, von Wagner C. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut* 2012 ; 61 : 1439-46.
2. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975 ; 36 : 2251-70.
3. Atkin WS, Cuzick J, Northover JM, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993 ; 341 : 736-40.
4. Koo S, Neilson LJ, Von Wagner C, Rees CJ. The NHS Bowel Cancer Screening Program: current perspectives on strategies for improvement. *Risk Manag Health Policy* 2017 ; 10 : 177-87.
5. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, *et al.* Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *The Lancet* 2017 ; 389 : 1299-311.
6. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, *et al.* Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 347-57.
7. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, *et al.* Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2010 ; 375 : 1624-33.
8. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, *et al.* Effect of Flexible Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014 ; 312 : 606.
9. Rees CJ, Thomas Gibson S, Rutter MD, Baragwanath P, Pullan R, Feeney M, *et al.* UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. *Gut* 2016 ; 65 : 1923-9.
10. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, *et al.* Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 697-706.
11. Kaminski MF, Regula J, Kraszevska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, *et al.* Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1795-803.
12. Coriat R, Lecler A, Lamarque D, Deyra J, Roche H, Nizou C, *et al.* Quality Indicators for Colonoscopy Procedures : A Prospective Multicentre Method for Endoscopy Units. Algül H. *PLoS ONE* 2012 ; 7 : e33957.

13. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014 ; 63 : 1112-9.
14. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011 ; 259 : 393-405.
15. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, *et al.* Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2013 ; 38 : 1194-202.
16. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Papadakis AE, Kourinou KM, Damilakis J. Screening computed tomography colonography with 256-slice scanning: should patient radiation burden and associated cancer risk constitute a major concern? *Invest Radiol* 2012 ; 47 : 451-6.

Critères de qualité de la coloscopie

Patrice Pienkowski¹, Franck Devulder²

¹ Clinique du Pont de Chaume 330 Avenue Marcel Unal 82017 Montauban Cedex.

² Président du SYNMAAD, 38bis rue de Courlancy 51100 Reims.

La coloscopie est l'examen le plus performant pour la détection et le diagnostic des lésions colorectales. Tout doit donc être mis en œuvre pour un examen de grande qualité limitant au maximum les risques d'erreur ou d'omission ainsi que le risque de cancer colorectal d'intervalle (CCRi) considéré aujourd'hui par certains comme la principale limite [1]. Depuis quelques années, des considérations médico-légales ont pris une place de plus en plus importante ; elles concernent la qualité des procédures et influencent nos pratiques. Le Dépistage Organisé du CCR impose ses contraintes propres notamment dans le domaine de la détection lésionnelle et de l'exhaustivité de l'information transmise. La qualité de la coloscopie peut donc se concevoir à la fois sous ses aspects scientifiques et médico-réglementaires.

ASPECTS SCIENTIFIQUES

Les recommandations disponibles sont celles de l'American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), actualisées en 2015 [2], et celles de l'European Society (ESGE) [3]. Début 2017 ont été publiées des recommandations américaines spécifiques sur les coloscopies de dépistage réalisées après test immunologique (FIT) positif [4]. Ces recommandations sont classés en 3 catégories : AVANT, PENDANT et APRÈS la procédure endoscopique ; seuls les critères spécifiques à la coloscopie sont pris en compte dans ce qui suit.

Critères de qualité PRÉALABLES à la coloscopie (PRÉ-procédure)

Cette phase concerne tout ce qui a lieu en amont de l'acte proprement dit ; elle repose sur, et justifie la **consultation pré-endoscopique**.

Cette consultation permet de valider l'indication de l'examen, de vérifier le respect des échéances de suivi après polypectomie [5], d'identifier les co-morbidités et le contexte familial, d'expliciter les modalités de réalisation de l'acte, d'organiser l'arrêt ou la modification des traitements anticoagulants et anti-aggrégants plaquet-taires (AAP) [6].

Une attention toute particulière doit être portée à la prescription de la préparation colique. Le facteur déterminant de la qualité de la préparation étant l'intervalle réduit entre la fin de la prise et l'examen, la prise fractionnée (« Split-dosing »), conforme à de nombreuses recommandations [7, 8], doit être privilégiée [9]. La prise fractionnée est supérieure en termes de tolérance, d'efficacité et d'observance [10] ; elle améliore significativement le taux de détection d'adénomes et celui d'adénomes avancés [11]. Il existe des facteurs prédictifs de mauvaise préparation colique : co-morbidités, antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, constipation, traitement anti-dépresseur [12, 14] ; chez ces patients la prescription doit être optimisée et personnalisée.

La consultation préalable est la règle avant toute endoscopie y compris pour les patients hospitalisés. Elle permet de délivrer l'information sur les risques et de recueillir le consentement. Il est toutefois possible dans certaines circonstances et sous certaines conditions de partager avec un autre praticien la charge du devoir d'information, notamment dans le cadre d'une activité en équipe [15].

Critères de qualité PENDANT la coloscopie (PER-procédure)

Cette phase concerne tout ce qui a lieu pendant l'examen. Les facteurs « endos-copiste-dépendants », à l'origine de la grande majorité des CCRi, doivent faire l'objet de la plus grande attention.

Documentation et évaluation de la qualité de la préparation

La qualité de la préparation doit être quantifiée à l'aide de scores (le score de Boston est le plus consensuel) en sachant que ce qui compte, c'est l'état final de la muqueuse au terme du lavage-aspiration. Prendre des photos de plusieurs segments coliques propres est un élément de preuve supplémentaire [3]. Les coloscopies insuffisamment préparées ne doivent pas dépasser 15 % des procédures [2, 16] ; dans ce cas l'examen doit être renouvelé précocement, dans les 3 mois en France [8], dans l'année aux USA . L'utilisation d'une pompe de lavage est recommandée.

Complétude de l'examen

La coloscopie doit être complète dans 90 % des cas (et 95 % en cas d'examen de dépistage) ; pour se faire il faut « toucher la fossette appendiculaire ». Cette

complétude doit être attestée par des photos de la fossette et en cas de doute par l'intubation de l'iléon.

Taux de détection lésionnel

Le taux de détection des adénomes (TDA) est le critère le mieux validé car bien corrélé au risque de CCRi[13, 14]. C'est le marqueur le plus pertinent d'une exploration attentive de la muqueuse et d'une coloscopie de qualité. Les recommandations actuelles dépendent du contexte de l'endoscopie : 25 % (20 % chez la femme, 30 % chez l'homme) pour les coloscopies de dépistage chez les individus à risque moyen [2], 25 % en 2017 en Europe pour les coloscopies tout venant [3], 45 % chez les hommes et 35 % chez les femmes aux USA en 2017 pour les coloscopies suivant un test immunologique (FIT) positif [4] selon les préconisations de l'US Task Force, assorties toutefois de niveaux de preuve faibles. Les valeurs retenues diffèrent donc selon le contexte clinique (ce qui peut être source de confusion) ; elles ne reposent généralement pas sur des niveaux de preuve scientifique très forts mais reflètent globalement la réalité des pratiques dans chaque situation.

Le TDA est une valeur moyenne liée à l'opérateur et non une mesure individuelle par patient. Chaque gastroentérologue est invité à le mesurer dans le cadre d'une démarche qualité, de préférence sur un effectif suffisant d'examen car la précision de la mesure en dépend. Dans la pratique ce chiffre est très variable d'un pays à l'autre et selon la population étudiée [17-19]. En France, les premiers résultats du dépistage par FIT sont encourageants : 55 % chez l'homme et 35 % chez la femme en Alsace [20]. Le TDA augmente lorsque le seuil de positivité du test est abaissé et inversement [21] ; il faut en tenir compte pour définir éventuellement de nouveaux objectifs.

Il existe aussi une grande variabilité inter-observateurs ce qui pourrait poser problème dans le cadre du Dépistage Organisé [22]. Fort heureusement il est possible d'améliorer les pratiques individuelles et la performance dans 75 % des cas par des programmes d'éducation et d'entraînement [23, 24].

Temps de retrait

Un temps de retrait (TDR) moyen minimal de 6 min s'est progressivement imposé comme une référence voire un standard médico-légal. Le TDR est clairement corrélé au TDA et au risque de CCRi[15-17]. Toutefois le gain est minime au delà de 9/10 min[25], la détection des adénomes avancés n'est pas améliorée et le bénéfice est surtout valable pour les lésions infra-centimétriques[26]. Le TDR est une valeur moyenne par opérateur et non un temps de retrait individuel par procédure. La SFED ne recommande pas pour l'instant un TDR standardisé mais

une exploration minutieuse et attentive [27]. L'ESGE [3] considère que la mesure du TDR moyen n'a d'intérêt que si le TDA moyen est insuffisant et ne préconise pas son inscription obligatoire sur le compte-rendu. Si un TDR long n'est pas un gage de performance, il est néanmoins le témoin d'un examen consciencieux et minutieux, et tout ce qui peut augmenter la concentration de l'opérateur est de nature à améliorer ses performances.

L'ESGE recommande par contre d'allouer à chaque procédure un temps suffisant : 30 min pour une coloscopie diagnostique, 45 min pour une coloscopie de dépistage. Même s'il ne s'agit que d'avis d'experts avec un niveau de preuve faible, cette notion mérite d'être prise en compte pour l'élaboration des programmes opératoires.

Aptitude à résecter les polypes pédiculés et les sessiles de moins de 2 cm

Les lésions de moins de 2 cm doivent pouvoir être enlevées par voie endoscopique dans 98 % des cas. En cas d'impossibilité ou de doute le patient doit être confié à un collègue gastroentérologue expert ; la chirurgie doit rester exceptionnelle.

Fréquence de l'iconographie

La SFED recommande la réalisation de photos au cours de la coloscopie [27] ; outre les photos de toute lésion significative et la photo de la fossette appendiculaire attestant de la complétude de l'examen, l'iconographie contribue à l'authentification de la qualité de la préparation colique ; une photo de la fossette appendiculaire et de la ligne pectinée permet une appréciation indirecte du TDR. Les photos doivent être horodatées et identifiées, imprimées ou stockées sur support informatique et disponibles.

Examen du rectum

Certains CCRi étant localisés au niveau du rectum, il convient de faire un toucher rectal diagnostique complet (a « *full finger examination* ») et non une simple lubrification du canal anal ; de même la rétrovision rectale permet de documenter l'exploration attentive de la zone ano-rectale [28].

Techniques de polypectomie

Plusieurs techniques de résection de polypes sont disponibles et il convient d'utiliser l'outil le plus approprié selon la taille et les caractéristiques de la lésion. L'ESGE a récemment formulé des recommandations spécifiques [29] : pince froide pour les polypes de moins de 3 mm, anse froide pour les lésions de 4 à 9 mm, anse diathermique au delà, et mucosectomie chaque fois que nécessaire ; la « pince chaude » doit

être définitivement abandonnée ! La résection incomplète de polypes serait à l'origine d'un quart des CCRi [30]. L'étude CARE (Complete Adenoma REsection study) montre que le taux de résidus adénomateux sur les berges d'une polypectomie est d'environ 10 % [31] ; le risque de résection incomplète augmente avec la taille du polype ; il est plus élevé pour les polypes festonnés. Les recommandations de la HAS [5] préconisent un contrôle endoscopique rapproché (dans les 3 mois) en cas de résection macroscopique ou microscopique incomplète.

Critères de qualité APRÈS la coloscopie (POST-procédure)

Cette phase concerne toute la prise en charge du patient dès la fin de l'examen (gestion des complications, rédaction du compte-rendu d'examen, information sur le suivi, relation avec le médecin traitant...).

Complications

La qualité d'une procédure endoscopique se mesure aussi au vécu de l'examen, à sa tolérance et aux complications. Le patient doit être préalablement informé des risques.

Le taux de perforation après coloscopie normale ne doit pas excéder 1/1 000 et le risque hémorragique après polypectomie doit être inférieur à 1 %, à gérer sans recours à la chirurgie dans 90 % des cas. Le taux de réadmission à J7 doit rester inférieur à 0.5 % [3] en sachant que bien souvent ce chiffre peut être sous estimé par les statistiques officielles [32]. Le risque infectieux est significatif et doit également être pris en compte [33]. Tous les évènements indésirables doivent être tracés et leur fréquence évaluée.

Respect des recommandations de suivi endoscopique après récupération des données histologiques et traçabilité de l'information

Ces recommandations, actualisées en 2013 par la HAS [4], définissent deux groupes de haut (PHR) et bas risques (PBR). La date du contrôle suivant peut être estimée d'emblée sur le nombre de polypes et/ou la taille, et mentionnée sur le compte-rendu. Celui-ci doit également mentionner, dans certains cas, des réserves liées à l'analyse histologique définitive (polype hyperplasique, polype festonné dysplasique, adénome en dysplasie sévère...), dont le patient et son médecin devront être secondairement informés.

Rédaction du compte-rendu

La démarche qualité doit être formalisée dans le compte-rendu descriptif standardisé de qualité. Tous les éléments cités ci-dessus doivent y figurer (indication de

l'examen, toucher rectal, exploration minutieuse du colon droit, qualité finale de la préparation...), de même que la présence de lésions associées notamment une diverticulose, la description précise et détaillées des lésions ainsi que la technique de résection. Le texte doit ainsi traduire l'importance accordée à la qualité. L'iconographie est un élément de preuve supplémentaire dans tous ces domaines. Toutes les données essentielles à la bonne information (prochaine échéance, reprise des anticoagulants et AAP...) doivent figurer sur le compte-rendu d'examen destiné au patient et le courrier adressé au médecin traitant.

ASPECTS MÉDICO-RÉGLEMENTAIRES

Aborder les aspects médico-réglementaires dans un chapitre consacré aux critères de la qualité de la coloscopie n'est pas chose facile. Cela revient, en effet, à aborder les obligations du médecin et la responsabilité médicale. Autrement dit, cela revient à répondre à la question : obligation de moyens ou obligation de résultat ?

L'article 32 du code de déontologie médicale (art. R. 4127-32 du code de la santé publique (CSP)) rappelle que tout médecin doit donner des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science. Cependant, le médecin est de plus en plus considéré comme celui à qui on demande une prestation médicale contre rémunération. Ainsi, si le patient peut accepter que son médecin ne le guérisse pas, il admettra de moins en moins souvent de contracter une affection liée aux soins prodigués ou même de devenir davantage malade qu'avant sa prise en charge médicale. L'évolution de notre société nous amène, le plus souvent, à considérer qu'un individu ayant subi des dommages est en droit d'être indemnisé.

La responsabilité médicale est fondée sur un contrat basé sur deux notions essentielles :

– *L'obligation d'information du médecin.* Selon l'article L. 1111-2 CSP la charge de la preuve a été transférée au médecin qui devra, par tout moyen, prouver qu'il a bien délivré l'information requise à son patient. En ce qui concerne les actes d'endoscopie digestive, la SFED fournit aux gastroentérologues les moyens nécessaires au respect de cette obligation.

– *Le consentement du patient* est nécessaire tout comme celui du praticien. S'il est le plus souvent tacite, il implique que le patient ait la capacité de contracter et que l'objet du contrat ne soit pas illicite. La qualité du consentement sera déterminée par l'information donnée au patient.

La responsabilité médicale est basée sur une obligation de moyens. Elle a été définie par l'arrêt Mercier de 1936 selon lequel le médecin a l'obligation de donner au malade des soins « consciencieux, attentifs, et réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science ». Les fautes médicales ont

été définies en référence à cet arrêt. Ainsi, l'erreur de diagnostic n'est pas fautive en elle-même, sauf si le médecin n'a pas recueilli suffisamment d'informations qui lui auraient permis d'établir le bon diagnostic. La base juridique a aujourd'hui changé (loi Kouchner du 4 mars 2002) mais ce sont les mêmes principes qui sont appliqués.

L'indemnisation de *l'aléa thérapeutique* a été introduite par cette même loi, pas par les praticiens dans le cadre de leur responsabilité mais par un fond d'indemnisation dans un cadre de solidarité nationale. Cela a permis de cantonner l'obligation de résultat à certains domaines comme les infections associées aux soins ou les dommages liés à l'usage d'un matériel.

Au cours de ces dernières années, les sociétés américaines et européennes d'endoscopie digestive ont publié des recommandations sur la qualité de la coloscopie. Les recommandations françaises seront publiées en début d'année 2018. Parallèlement, de nouveaux concepts ont fait leur apparition. C'est le cas de la mesure de la valeur en santé comme celui porté par le consortium international ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement). C'est également le cas de l'organisation des soins telle qu'elle existe aux Pays-Bas ou en Angleterre où nos confrères gastroentérologues sont accrédités pour la pratique de coloscopies de dépistage. Ira-t-on jusque-là ? En France, les réflexions actuelles sur la re-certification des médecins aboutiront-elles à une véritable obligation ? Une chose est sûre, les temps changent ! Les patients et associations de patients sont à juste titre soucieux de la qualité des soins qui leur sont prodigués. Les sociétés savantes nous offrent des recommandations sur la qualité de la prise en charge médicale et sur l'environnement nécessaire à notre exercice. Il est important que nous les respections et que nous puissions analyser nos pratiques professionnelles en utilisant des logiciels permettant des comptes rendus d'endoscopie électroniques et structurés. Ainsi, chacun aura, en temps réel, la photographie de sa pratique professionnelle. À l'instar du système DICA (Dutch Institute for Clinical Auditing), le CNP HGE, l'Inca et la CNAMTS pourraient ainsi apprécier le bien fondé des campagnes de dépistage du cancer colorectal et contribuer à l'amélioration des pratiques professionnelles.

CONCLUSION

La coloscopie est un examen clé pour la détection des lésions colorectales. Les hépatogastroentérologues doivent tout mettre en œuvre pour réaliser des examens endoscopiques de qualité irréprochable et le faire savoir. Les patients doivent être informés que même une coloscopie réunissant tout les critères de qualité requis peut être prise en défaut. À l'heure de « l'e-réputation », chacun doit évaluer la qualité de sa pratique et pouvoir communiquer ; le tableau 1 résume les principaux critères accessibles à une auto-évaluation.

TABLEAU 1. Principaux critères d’auto-évaluation de la qualité d’une coloscopie.

	Niveau requis
Préparation satisfaisante (%)	> 85/90
Évaluation de la qualité de préparation (Score de Boston %)	> 98
Taux de complétude (%)	> 90 /95
Taux moyen (%) de détection d’Adénomes (TDA)	
– coloscopie diagnostique	> 25
– après test fécal (FIT)	> 45
Temps de retrait moyen (TDR ; min)	≥ 6
Taux de Résection (%) de toute lésion de moins de 20 mm	≥ 98
Taux de complications : perforation	< 1/1000
hémorragie post-polypectomie	< 1/100

RÉFÉRENCES

1. Sanduleanu S, Masclee M, Meijer GA. Interval cancers after colonoscopy: insights and recommendations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 9 : 550-4.
2. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, *et al.* Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 31-53.
3. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, *et al.* Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Quality Improvement Initiative Endoscopy* 2017 ; 49 : 1-20.
4. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, *et al.* Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastrointestinal Endosc* 2017 ; 85 : 2-21.
5. Heresbach D, Pienkowski P. Actualisation des recommandations sur le suivi après polypectomie. Que devons-nous faire en 2013 ? *Acta Endoscopica* 2013 ; 43 : 307-12.
6. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gerschlick AH, *et al.* Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants:

- British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016 ; 48 : 385-402.
7. 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.
 8. Cohen LB. Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 406-12.
 9. Bulois P, Bazin JE, Lapuelle J, *et al.* Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. *Acta Endosc* 2017 ; 47 : 2-5.
 10. Martel M, Barkun AN, Menard C, *et al.* Split-dose preparations are superior to day-before cleansing regimens: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 79-88.
 11. Radaelli F, Paggi S, C Hassan C, *et al.* Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme. *Gut* 2017 ; 60 : 270-7.
 12. Hassan C, Fuccio L, Bruno M, *et al.* A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 501-6.
 13. Dick VK, Moons L, Hüyük M, *et al.* Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 665-72.
 14. Gimeno-Garcia A, Baute JL, Hernandez G, *et al.* Risk factors for inadequate bowel preparation: a validated predictive score. *Endoscopy* 2017 ; 49 : 536-43.
 15. SFED. Devoir d'information du patient: comment organiser le partage de l'information <http://www.sfed.org/files/files/Devoirpartageinfo.pdf>
 16. Gupta N. How to improve your adenoma detection rate during colonoscopy. *Gastroenterology* (2016), doi:10.1053/j.gastro.2016.10.008.
 17. Lee TJW, Rutter MD, Blanks RG, *et al.* Colosnoscopy quality measures: experience from the NHS bowel cancer screening programme. *Gut* 2012 ; 61 : 1050-7.
 18. Pox CP, Altenhoffen L, Brenner H, *et al.* Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1460-7.
 19. Enrique 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.
 20. Denis B, Arnold F, Botokely J, *et al.* Taux de détection des adénomes lors des coloscopies du programme de dépistage organisé du cancer colorectal : nouveau test, nouveau standard. Communication orale CO113. JFHOD 2017.

21. Toes-Zoutendijk E, Van Leerdam M, Evelien Dekker E, *et al.* Real-time monitoring of results during first year of dutch colorectal cancer screening program and optimization by altering fecal immunochemical test cut-off levels. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 767-75.
22. Denis B, Gendre I, Perrin Ph. Le programme français de dépistage organisé du cancer colorectal par Hemocult™ : bilan et enseignements. *HepatoGastro* 2017 ; 2 : 142-51.
23. Kaminski MF, Wieszczy P, Rupinski M, *et al.* increased rate of adenoma detection associates with reduced risk of colorectal cancer and death. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 98-105.
24. Hassan C, Repici A. Defeating cancer by boosting the adenoma detection rate: the circle of life. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 8-1.
25. Shaukat A, Rector TS, Church TR, *et al.* Longer withdrawal time is associated with a reduced incidence of interval cancer after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 952-95.
26. 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.
27. Pienkowski P, Joly Le Floch I, Heresbach D, *et al.* (Conseil d'administration de la SFED). Propositions pour la rédaction du compte rendu de coloscopie. *Acta Endosc* doi:10 1007/s10190-014-0422-9.
28. Rex DK. Avoiding and defending malpractice suits for postcolonoscopy cancer: advice from an expert witness. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 768-73.
29. Ferlitsch M, Alan Moss A, Cesare Hassan C, *et al.* Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017 ; 49 : 270-97.
30. Pienkowski P. Le cancer colorectal d'intervalle après coloscopie. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/les-cancers-dintervalle-apres-coloscopie/>
31. 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.
32. Hoff G, de Lange T, Bretthauer M, *et al.* Patient-reported adverse events after colonoscopy in Norway. *Endoscopy* 2017 ; 49 : 745-53.
33. Juin-Nong L, Chang-Bi W, Chih-Hui Y, *et al.* Risk of infection following colonoscopy and sigmoidoscopy in symptomatic patients. *Endoscopy* 2017 ; 49 : 754-64.

Personnes à haut risque de cancer colorectal. Critères associés aux antécédents familiaux

Jean Christophe Saurin

Hôpital E.-Herriot, Lyon.

Le **haut risque de cancer colorectal** est une « zone grise » de *définition assez imprécise* située entre le risque de la population générale (risque cumulé sur la vie de 3.5 %) et le très haut risque (de 50 à 100 % cumulé) caractérisant les patients porteurs d'une mutation d'un syndrome de Lynch ou d'une polypose adénomateuse familiale. L'effectif de ce groupe « haut risque » ne peut être qu'estimé, par exemple à partir de la population cible du dépistage organisé (entre 50 et 75 ans, 18 millions de personnes), dont on connaît le pourcentage d'exclusions (13 %), en grande majorité due à des antécédents personnels ou familiaux (données SFED sur la coloscopie en France, 72 % pour haut risque), et en intégrant le pourcentage insuffisant (40 %) des personnes à haut risque réalisant un dépistage. Une estimation possible donnerait entre 2 et 4 millions de personnes cibles. Cette population à haut risque de cancer colorectal se compose essentiellement des personnes ayant un antécédent personnel ou familial de néoplasie colorectale. Ainsi, environ 15 % des patients présentant un cancer colorectal (parmi les 42 000 cas annuels) ont un apparenté au premier degré ayant développé un cancer colorectal. Enfin il est classique d'associer à ce groupe « haut risque » les patients ayant une maladie inflammatoire touchant le colon de façon étendue ¹. Plusieurs autres critères de haut risque sont en cours d'évaluation et pourraient composer des indexes complexes d'évaluation du risque dans un futur proche, principalement l'obésité et le tabagisme.

1 Voir chapitre 7 page 63.

HAUT RISQUE ASSOCIÉ À UN ANTÉCÉDENT FAMILIAL : SITUATION ACTUELLE

La principale cause d'exclusion du dépistage organisé en population générale est la connaissance d'un antécédent familial de néoplasie digestive. Ce groupe de patients, selon les recommandations HAS de 2004, devrait réaliser un dépistage par coloscopie à partir de 45 ans et tous les 5 ans. Dans la réalité une forte proportion des personnes concernées ne font pas ce dépistage : l'adhésion est de 31 à 47 % selon les séries [1-3], et seuls 31 % des personnes respectent l'intervalle de surveillance recommandé [1, 4]. Les facteurs influençant la participation au dépistage ont été étudiés, notamment le rôle du médecin proposant ce dépistage, le nombre d'antécédents dans la famille, la proximité du parent touché. Différents types d'interventions pour améliorer cette adhésion ont été testés (entretien personnalisé, courrier, téléphone) : ces interventions améliorent au mieux de 10 à 30 % cette proportion [2, 3, 5].

Le tableau 1 reprend les recommandations en vigueur en France concernant la définition du haut risque de cancer colorectal. La HAS a réalisé en 2014 un travail de synthèse et de consensus qui reste la recommandation la plus actualisée. Un travail rapide de reprise des critères, qui est une simple actualisation sans travail de bibliographie ou de consensus, est en cours de finalisation. La SFED en 2016 a repris les dernières données de la littérature pour proposer, en particulier dans le cadre des antécédents familiaux, une modernisation de ces critères.

TABLEAU 1. Evolution des classements en haut risque familial selon les recommandations HAS en vigueur, et proposition en 2016 du groupe de travail de la SFED.

HAS 2004	SFED 2016
Adénome 1 ^o degré > 10 mm	Adénome avancé
CCR 1 ^o degré < 65 ans	CCR 1 ^o degré
2 CCR 1 ^o degré	2 CCR 2 ^o degré

HAS : haute autorité de santé

CCR : Cancer colorectal

SFED : société Française d'Endoscopie Digestive

HAUT RISQUE ASSOCIÉ À UN ANTÉCÉDENT FAMILIAL EN FONCTION DU TYPE D'ANTÉCÉDENT

Un des travaux de synthèse les plus complets a été publié en 2016 par la « task force » américaine [2]. Le tableau 2 reprend les principaux résultats de cette synthèse.

TABLEAU 2. Risque relatif de cancer colorectal en fonction des antécédents familiaux (selon Lowery 2016).

Antécédents familiaux	Risque relatif de cancer CR
1 CCR 1 ^{er} degré	2,24
1 CCR 1 ^{er} degré < 60	2,25
1 CCR < 50 ans	3,35
1 CCR 1 ^{er} degré > 60 ans	1,83
1 CCR 1 ^{er} degré > 70 ans	1,97
1 adénome 1 ^{er} degré*	1,99
1 adénome 1 ^{er} degré < 60 ans *	1,41
1 adénome 1 ^{er} degré > 60 *	1,23
1 adénome avancé 1 ^{er} degré*	1,68

* données très limitées (1 ou 2 études par situation).

Cancer colorectal

Les résultats les plus étayés concernent le cancer colorectal chez un apparenté au 1^{er} degré, qui de façon globale permettent de considérer ce critère comme responsable d'un risque proche de 2. À noter que l'apport d'une étude américaine utilisant une méthode d'analyse sur 3 générations au moins, incluant plus de 2 millions d'américains, (« constellation approach » ou analyse informatisée généalogique) a fortement revu à la hausse le risque associé à un cancer colorectal chez un apparenté au premier degré après 60 ans ou 70 ans, montrant que malgré l'influence de l'âge de l'antécédent dans l'importance du sur-risque, celui-ci restait proche de 2 quel que soit l'âge [6]. Ce résultat diffère donc d'études plus anciennes de type cas-témoin qui n'utilisaient pas une analyse sur plusieurs générations [7]. Dans tous

les cas, plus l'âge du cancer chez l'apparenté est jeune plus le sur-risque est élevé. En revanche, il n'existe pas de consensus pour définir si le site du cancer chez l'apparenté (rectum versus côlon ou côlon proximal) est associé à un risque différent chez un apparenté au 1^{er} degré [6].

Six études permettent d'estimer le risque lorsque l'apparenté est au second degré ou 3^e degré (CCR au second degré : sur-risque de 75 % ; CCR au 3^e degré : sur-risque de 10-15 %) [6]. Ces risques cependant restent en dessous d'un Odd Ratio de 2 [2].

Adénomes colorectaux

Le niveau de preuve est beaucoup plus faible concernant le risque associé aux antécédents d'adénomes chez un apparenté au premier degré (3 études, 1 méta-analyse). La synthèse est en faveur d'un sur-risque entre 1,2 et 1,99 qui doit faire discuter le classement en haut risque des personnes qui ont ce type d'antécédent, en modulant cette décision selon l'âge de l'adénome et son caractère avancé (> 10 mm, dysplasie de haut grade) ou non.

Lésions festonnées sessiles

Le manque de données le plus important concerne les lésions festonnées sessiles, dont on connaît l'importance en cancérogenèse colorectale et la difficulté de diagnostic [8]. Il est difficile aujourd'hui d'évaluer le sur-risque de cancer colorectal des personnes apparentées au 1^{er} degré de patients ayant développé des lésions festonnées sessiles. Cependant, une étude très récente espagnole évalue le risque de cancer colorectal chez les apparentés au 1^{er} degré de patients présentant soit une « polypose festonnée » (critères WHO), soit une dizaine de polypes colorectaux dont au moins 50 % de festonnés (groupe « polypes festonnés multiples »). L'analyse a été réalisée chez plus de 700 apparentés au premier degré dans 200 familles. Le risque chez les apparentés au premier degré est élevé, autant dans le cadre d'une polypose festonnée que dans le cas de polypes festonnés multiples (SIR 3,28 pour les polyposes festonnées, 2,79 pour les polypes festonnés multiples). Cette étude nécessite confirmation [9].

PROSPECTIVE ET PISTES D'AMÉLIORATION

Il existe en France en 2018 un travail à réaliser dans 3 directions :

(i) *actualiser des critères de haut risque de cancer colorectal* en particulier dans le contexte des antécédents familiaux (mettre à jour les critères de 2004 de la HAS) ;

(ii) intégrer dans le cadre de *critères composites* certains nouveaux facteurs de risque comme le tabac, l'obésité, le sexe masculin, afin d'utiliser toutes les données de la science pour actualiser la classification de risque du cancer colorectal. Ceci nécessite un travail de synthèse et de consensus national ;

(iii) décider d'un point de vue à la fois scientifique et médico-économique *quel test appliquer en fonction du niveau de risque*, en intégrant dans la discussion l'ensemble des tests disponibles (test immunologique, imagerie par capsule ou radiologique, coloscopie optique) et en s'adaptant à l'évolution des tests en cours de développement (tests ADN sanguins par exemple). Un groupe d'experts réalise actuellement une étude médico-économique à partir d'une adaptation du modèle MISCAN en France.

La constitution d'un groupe de travail pérenne responsable de l'actualisation des données du dépistage du cancer colorectal en France ou au niveau Européen, sur le modèle de la task force américaine, serait probablement une solution idéale.

RÉFÉRENCES

1. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, *et al.* Screening participation predictors for people at familial risk of colorectal cancer: a systematic review. *Am J Prev Med* 2013 ; 44 : 496-506.
2. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, 3rd, *et al.* Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer* 2016 ; 122 : 2633-45.
3. Lowery JT, Horick N, Kinney AY, *et al.* A randomized trial to increase colonoscopy screening in members of high-risk families in the colorectal cancer family registry and cancer genetics network. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 23 : 601-10.
4. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Hopper JL, Jenkins MA. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* ; 12 : 459-72.
5. Manne SL, Coups EJ, Markowitz A, *et al.* A randomized trial of generic versus tailored interventions to increase colorectal cancer screening among intermediate risk siblings. *Ann Behav Med* 2009 ; 37 : 207-17.
6. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer : a constellation approach. *Gastroenterology* 1990 ; 138 : 877-85.
7. Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. *Gut* 1995 ; 37 : 830-4.

8. Obuch JC, Pigott CM, Ahnen DJ. Sessile serrated polyps: detection, eradication, and prevention of the evil twin. *Curr Treat Options Gastroenterol* ; 13 : 156-70.
9. Egoavil C, Juarez M, Guarinos C, *et al.* Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Multiple Serrated Polyps and Their First-Degree Relatives. *Gastroenterology* ; 153 : 106-112 e2.

Cancer colorectal et maladies inflammatoires chroniques intestinales

Laurent Beaugerie

Service de Gastro-entérologie et Nutrition, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine F-75012
et Sorbonne Université, GRC n° 03, SUVIMIC, F-75012, Paris, France.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent d'une part la maladie de Crohn, qui peut toucher tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus, et d'autre part la rectocolite hémorragique (RCH) et les MICI coliques inclassées, qui touchent de façon continue une partie plus ou moins étendue de la muqueuse recto-colique en amont de l'anus.

PATHOGENÈSE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Dualité du risque et des types de cancer colorectal (CCR) au cours des MICI

Dans les segments de la muqueuse recto-colique qui n'ont jamais été inflammatoires, les personnes vivant avec une MICI peuvent développer des CCR sporadiques, avec une incidence qui devient significative à partir de l'âge de 50 ans. Dans les segments de la muqueuse recto-colique qui sont ou ont été inflammatoires, peuvent se développer des CCR qui compliquent une inflammation chronique locale selon une pathogenèse propre [1]. Il est enfin théoriquement possible que les patients développent des formes sporadiques de CCR au sein de segments inflammatoires, mais ceci est en routine clinique impossible à démontrer. Les CCR sporadiques sont le plus souvent des adénocarcinomes sans instabilité des microsatellites (MSI). Les CCR liés à l'inflammation sont aussi le plus souvent des adénocarcinomes sans phénotype MSI, mais ils peuvent être multiples, entourés de foyers de dysplasie plane, et comporter avec une fréquence significative un contingent colloïde muqueux.

Quand les CCR en territoire inflammatoire sont de phénotype MSI, les anomalies moléculaires semblent spécifiques du contexte d'inflammation [2].

Dualité de la pathogenèse des CCR au cours des MICI

La carcinogenèse des CCR sporadiques suit habituellement la séquence adénome-cancer. Au sein de cette séquence, certains événements moléculaires sont précoces (perte de la fonction de la protéine APC), d'autres tardifs (mutation du gène *P53*). La carcinogenèse des CCR liés à l'inflammation est radicalement différente : elle se fait selon une séquence dysplasie-cancer, et les événements moléculaires ont une séquence propre, parfois inverse de celle des CCR sporadiques (cas de la protéine APC et du gène *P53*). En territoire muqueux inflammatoire, les événements moléculaires épithéliaux peuvent être observés de façon précoce, des années avant la détection histologique des altérations dysplasiques, et intéresser des pans entiers de muqueuse [3]. C'est pourquoi, lorsque la chimio-prévention des CCR liés à l'inflammation est indiquée (cf. infra), il est probable qu'il y a un intérêt à la mettre en œuvre précocement, sans attendre que les lésions néoplasiques ne deviennent détectables. Qu'il s'agisse de la carcinogenèse des CCR sporadiques ou de celle des CCR liés à l'inflammation, il est probable que des altérations préexistantes du microbiote intestinal jouent un rôle important [4].

Facteurs de risque de CCR au cours des MICI

Il y a en pratique chez les personnes vivant avec une MICI addition des facteurs de risque des CCR sporadiques et des facteurs de risque des CCR liés à l'inflammation [5] (TAB. 1). Quelques nuances sont à apporter. L'âge en soi devient un facteur de risque important de CCR sporadique à partir de 50 ans. Dans le cas du CCR lié à l'inflammation, l'âge joue vraisemblablement seulement un rôle apparent, la durée d'évolution de la maladie (avec laquelle l'âge est mécaniquement lié) étant le véritable déterminant indépendant du risque. Au sein des facteurs de risque de CCR, le terrain de cholangite sclérosante primitive (CSP) associée est à part. En effet, le risque de CCR dans ce contexte est particulièrement élevé et présent dès le diagnostic. Dans les autres cas, ce sont l'étendue et l'ancienneté de la colite qui jouent un rôle prépondérant. La sévérité de l'inflammation [6], et les lésions macroscopiques qu'elle génère parfois (microcolie, sténoses), ne constituent vraisemblablement qu'un élément aggravant du risque au cours des colites étendues, et ce d'autant plus que le temps passe.

TABLEAU 1. Facteurs de risque de cancer colorectal chez les personnes vivant avec une Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI).

Partagés avec les individus de la population générale à risque moyen
Âge croissant
Sexe masculin
Antécédent familial au premier degré de cancer colorectal avant 50 ans
Mode de vie (tabagisme, consommation de viande, sédentarité, obésité)
Spécifiques des MICI
Cholangite Sclérosante Primitive
Colite non limitée à une rectite (RCH) ou à des segments totalisant moins de 30 % de la surface muqueuse colique (maladie de Crohn)
Durée d'évolution > 7-10 ans
Ulcérations endoscopiques
Inflammation microscopique (polynucléaires neutrophiles)
Microcolie, sténoses, pseudo-polypes

Niveau de risque de CCR au cours des MICI

En France, environ 250 000 personnes vivant avec une MICI sont prises en charge médicalement [7]. La moitié d'entre elles ont une maladie de Crohn, qui touche moins de la moitié de la muqueuse rectocolite une fois sur trois, et plus de la moitié une fois sur trois [8]. Les autres personnes ont une RCH ou une MICI colique inclassée, qui touche moins de la moitié de la muqueuse recto-colique deux fois sur trois, plus de la moitié une fois sur trois.

Dans le cadre d'une cohorte Française prospective suivie entre 2004 et 2007, les niveaux de risque de CCR des personnes vivant avec une MICI ont pu être déterminés par rapport à la population générale de même sexe et de même âge (FIG. 1) [8]. Une stratification a été faite sur l'étendue et l'ancienneté de la colite, définie par l'atteinte cumulée estimée de la muqueuse recto-colique. Il est ainsi apparu que chez les personnes (85 % de la population MICI) n'ayant pas de colite ancienne (plus de 10 ans d'évolution) et étendue (plus de 50 % de surface recto-colique atteinte à un moment quelconque de l'évolution), le risque de CCR était identique à celui de la population générale, c'est-à-dire un risque moyen. Chez les personnes ayant une colite ancienne étendue (15 % de la population), le risque est multiplié par 6, à un niveau très voisin dans les deux types de MICI. Ceci correspondant à un risque franchement élevé. Ainsi, pour un adolescent ayant une pancolite, le risque estimé sur la durée de la vie atteint 30 %, avec pour conséquence

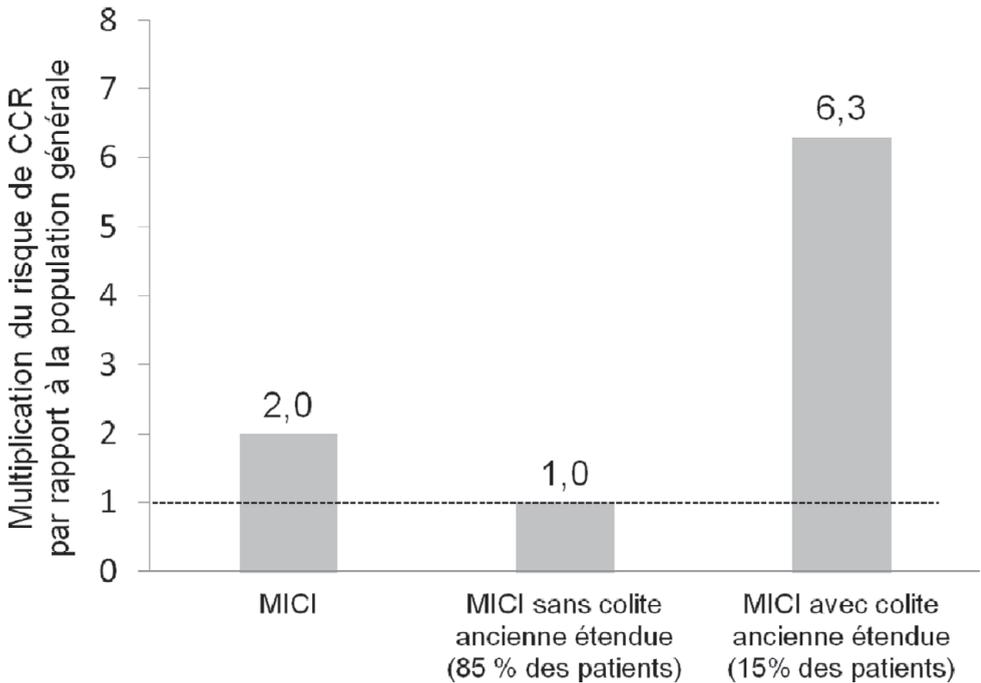


FIGURE 1. Ratios d'incidence standardisée de cancer colorectal en France (par rapport à la population générale de même sexe et de même âge) chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) avec ou sans colite ancienne (plus de 10 ans d'évolution) étendue (atteinte cumulée estimée de plus de 50 % de la muqueuse recto-colique).

La ligne pointillée représente le risque moyen de la population générale Française. D'après les résultats de la cohorte CESAME (19 486 patients avec MICI suivis de 2004 à 2007) [8].

une surmortalité par CCR dans cette population [9]. Les CCR qui se développent chez les personnes vivant avec une MICI ne représentent en France néanmoins que moins de 1 % de la totalité des CCR incidents.

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DU CCR AU COURS DES MICI

Non éligibilité au dépistage organisé par tests immunologiques fécaux

Lorsque les individus de la population générale âgés de 50 à 75 ans reçoivent par voie postale une proposition de participation au dépistage organisé du CCR par test immunologique fécal, il est spécifié qu'ils ne sont pas concernés s'ils ont une MICI. Il y a deux raisons à cela. La première est que les personnes vivant avec une

MICI sont considérées à risque élevé de CCR, et non à risque moyen, ce qui serait en fait à nuancer en fonction du phénotype des MICI (TAB. 1). La deuxième raison est que la positivité des tests actuels repose sur la détection d'un saignement occulte, ce qui est un phénomène très fréquent et non spécifique de néoplasie colique au cours des MICI. Même si le choix des tests se portait un jour sur la détection des altérations moléculaires des cellules et/ou des altérations du microbiote fécal associées aux lésions néoplasiques coliques sporadiques, rien ne dit que ces tests seraient aussi performants pour la détection des lésions néoplasiques coliques associées à l'inflammation.

Détection des lésions néoplasiques coliques par coloscopie

La coloscopie est l'unique technique validée de détection, et d'exérèse lorsque cela est possible, des lésions néoplasiques coliques au cours des MICI.

Détection par coloscopies itératives standard chez les personnes à risque moyen

Elle concerne les personnes qui ont une MICI mais qui n'ont ni CSP ni atteinte muqueuse significative (lésions muqueuses recto-coliques cumulées (y compris cicatricielles) absentes (maladie de Crohn purement iléale par exemple), ou limitées au rectum en cas de RCH ou de colite inclassée, ou à moins d'un tiers de la surface muqueuse recto-colique en cas de maladie de Crohn (TAB. 2). En l'absence de recommandations existantes spécifiques concernant ce sous-groupe des personnes vivant avec une MICI, le bon sens est d'appliquer les règles de surveillance des Sociétés Savantes (âge de début, intervalles entre coloscopies) qui prévalent pour les individus à risque moyen qui choisissent une prévention par coloscopie itérative, et pour les individus à risque élevé du fait d'un antécédent familial au premier degré de lésions néoplasiques coliques.

Programme de surveillance spécifique par coloscopie avec chromo-endoscopie

Il concerne les personnes qui vivent avec une MICI et qui ont une CSP et/ou des lésions muqueuses cumulées (y compris cicatricielles) non limitées au rectum en cas de RCH ou de colite inclassée, ou occupant plus d'un tiers de la surface recto-colique en cas de maladie de Crohn. Au fil des années, les recommandations internationales publiées sur les indications et modalités de cette surveillance (TAB. 2) sont devenues relativement homogènes [10-16].

La chromo-endoscopie avec colorants vitaux et biopsies dirigées est devenue la technique de référence. Elle accroît significativement le taux de détection de lésions néoplasiques par rapport à une coloscopie à lumière blanche [17]. L'impact clinique de cette détection accrue sur le risque ultérieur de CCR n'est pas démontré.

TABLEAU 2. Modalités de la prévention du cancer colorectal (CCR) par coloscopies itératives chez les personnes vivant avec une Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI).

	MICI sans cholangite sclérosante primitive ni atteinte colique significative*	MICI avec cholangite sclérosante significative et/ou atteinte colique significative*
Date de la première coloscopie de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 5 ans avant l'âge du cas index en cas d'antécédent familial au premier degré de CCR ➢ 50 ans dans les autres cas 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Au diagnostic en cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) ➢ 7 à 10 ans après le diagnostic dans les autres cas
Type de coloscopie	Coloscopie standard	Coloscopie avec chromo-endoscopie par colorants vitaux (établi) ou virtuelle (encore débattu)
Modalités de la coloscopie	Biopsie/exérèse des lésions présumées néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Consensuel : Biopsies dirigées/exérèse des lésions suspectes de néoplasie ➢ Débattu : biopsies aléatoires additionnelles systématiques en cas de pseudo-polypes diffus, de CSP, d'antécédent personnel de néoplasie colique, et de côlon tubulé
Intervalle entre deux coloscopies	Selon les constatations de la coloscopie précédente et les recommandations des Sociétés Savantes	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 6 mois en cas de suspicion de dysplasie laissée en place ➢ 1 an en cas de CSP, de pancolite avec inflammation sévère, d'antécédent personnel de dysplasie plane ➢ 2-3 ans en cas d'inflammation chronique résiduelle, de pseudo-polypes, d'antécédent familial au premier degré de CCR avant 50 ans ➢ 5 ans dans les autres cas

* Lésions muqueuses recto-coliques cumulées (y compris cicatricielles) absentes ou limitées au rectum en cas de RCH et de colite inclassée, ou à moins d'un tiers de la surface recto-colique en cas de maladie de Crohn.

Des essais récents suggèrent que la chromo-endoscopie virtuelle par technique de Narrow Band Imaging serait d'efficacité comparable [18]. Le point conflictuel résiduel porte sur l'intérêt ou non de continuer à faire des biopsies aléatoires, en plus des biopsies dirigées, au moins dans des situations particulières : préparation colique insuffisante, nombreux pseudo-polypes, haut risque individuel de CCR. Dans une étude Française portant sur 1 000 coloscopies de surveillance [19], comportant à la fois des biopsies aléatoires et dirigées, les biopsies aléatoires additionnelles étaient associées à une meilleure détection de lésions néoplasiques, surtout dans un contexte de CSP, d'antécédent personnel de néoplasie colique, ou de côlon tubulé.

Une colectomie ou une proctocolectomie sont indiquées en cas de détection de CCR ou de dysplasie de haut grade non résécable. Ces interventions se discutent en cas de foyers de dysplasie plane de bas grade confirmés, multiples et/ou répétés.

Dans la population qui se soumet à ce programme de surveillance spécifique, l'incidence des CCR et la mortalité par CCR semblent réduites, mais le niveau de preuve reste encore médiocre [20].

Prévention primaire du CCR au cours des MICI

Coloscopie

La détection et l'exérèse des lésions précancéreuses au cours des coloscopies de dépistage standard ou du programme de surveillance spécifique par chromo-endoscopie réalisent une forme de prévention primaire du CCR au cours des MICI. Il faut souligner néanmoins que, dans la vie réelle, environ la moitié des patients qui devraient être surveillés ne le sont pas [21, 22]. Les raisons de ce relatif échec relèvent de la responsabilité partagée des gastro-entérologues, des instances de Santé, et des patients eux-mêmes.

Optimisation du mode de vie

Le potentiel de réduction du risque de CCR associé à un mode de vie « idéal » pourrait atteindre 30 à 50 % d'après certains auteurs Britanniques [23], sans preuve interventionnelle pour le moment, en particulier dans le domaine des MICI. Néanmoins, il est raisonnable de recommander aux personnes vivant avec une MICI l'arrêt du tabac, la consommation modérée d'alcool et de viande rouge, et la lutte contre la sédentarité et le surpoids.

Chimio-prévention

L'effet potentiel des agents candidats à la chimio-prévention du CCR sporadique (aspirine, statines, etc.) n'a pas été étudié spécifiquement au cours des MICI. Parmi

les traitements spécifiques des MICI (TAB. 3), les dérivés 5-aminosalicyles ont été le plus étudiés. Ils agiraient via leurs effets anti-inflammatoires non spécifiques (donc une réduction potentielle de l'incidence des CCR liés à l'inflammation) ou des effets moléculaires anti-carcinogènes propres [24]. En l'absence d'essais contrôlés avec tirage au sort (infaisables), la preuve de l'efficacité nécessite un ajustement sur le maximum de facteurs confondants (facteurs de risque de CCR, propension à prescrire la molécule). Les dernières études cas-témoins intégrant au maximum les prérequis méthodologiques [22], et la dernière méta-analyse en date [25] suggèrent une réduction de risque de 50 % du CCR au cours de la RCH, à une dose d'équivalent-mésalazine d'au moins 1,2 g/jour. L'effet chimio-préventif des thiopurines a été à ce jour essentiellement suggéré dans la cohorte CESAME, serait au moins du même ordre que celui des dérivés 5-aminosalicylés et restreint au sous-groupe des patients à haut risque de CCR lié à l'inflammation (colites anciennes étendues). Une confirmation est nécessaire. L'effet chimio-préventif potentiel des autres traitements de fond des MICI (anti-TNF, védolizumab, ustékinumab) n'est pas connu.

TABLEAU 3. Moyens de prévention du cancer colorectal au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Partagés avec les individus de la population générale à risque moyen
Arrêt du tabac et consommation modérée de boissons alcoolisées
Alimentation pauvre en viande rouge
Activité physique régulière
Lutte contre le surpoids
Spécifiques des MICI
Résection endoscopique des lésions dysplasiques
Colectomie ou proctocolectomie en cas de lésions dysplasiques sévères et/ou nombreuses et non résécables
Chimio-prévention
Dérivés 5-aminosalicylés (efficacité quasi établie au cours de la recto-colite hémorragique)
Thiopurines (efficacité probable au cours des colites anciennes étendues)

En résumé

Environ 250 000 personnes vivent avec une MICI en France et ne sont pas éligibles au dépistage organisé du CCR par tests fécaux. La plupart (85 %) ont une MICI sans CSP ni colite étendue : ces personnes sont à risque moyen de CCR, et

doivent avoir des coloscopies de dépistage standard. Les autres (15 %), qui ont une CSP et/ou une colite ancienne étendue, sont à risque élevé de CCR : elles doivent entrer dans un programme de surveillance par coloscopies itératives avec chromo-endoscopie, qui semble réduire la mortalité par CCR. Une colectomie ou une proctocolectomie sont indiquées en cas de détection de CCR ou de dysplasie de haut grade non résecable. Ces interventions se discutent en cas de foyers de dysplasie plane de bas grade confirmés, multiples et/ou répétés. La prévention primaire du CCR repose aussi sur l'optimisation du mode de vie, et, en cas de colite ancienne étendue, sur la chimio-prévention. Les dérivés 5-aminosalicylés ont une efficacité à peu près établie au cours de la RCH étendue, et les thiopurines semblent efficaces au cours des colites anciennes étendues. L'effet chimio-préventif des autres traitements immunosuppresseurs des MICI n'est pas connu.

Remerciements

Merci à Marine Camus et Magali Svrcek pour leur relecture amicale du manuscrit

Liens d'intérêt des 3 dernières années : *Conférences rémunérées (Abbvie, Ferring, Janssen, Mayoli-Spendler, MSD, Takeda), participation à des advisory boards (Allergan, Janssen, Pfizer)*

RÉFÉRENCES

1. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1807-16. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.057 S0016-5085(11)00170-3 [pii]
2. Svrcek M, El-Bchiri J, Chalastanis A, *et al.* Specific clinical and biological features characterize inflammatory bowel disease associated colorectal cancers showing microsatellite instability. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4231-8. doi:10.1200/JCO.2007.10.9744
3. Galandiuk S, Rodriguez-Justo M, Jeffery R, *et al.* Field cancerization in the intestinal epithelium of patients with Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 855-64.e8. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.004 S0016-5085(11)01661-1 [pii]
4. Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Semin Immunol* 2017 ; 32 : 42-53. doi:10.1016/j.smim.2017.09.006
5. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 195. doi:10.1056/NEJMc1505689

6. Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 86 : 1006-11.e8. doi:10.1016/j.gie.2017.07.028
7. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, *et al.* Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 45 : 37-49. doi:10.1111/apt.13835
8. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 166-75.e8. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.044
9. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 639-45. doi:10.1016/j.cgh.2012.01.010
10. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010 ; 59 : 666-89.
11. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, *et al.* AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 738-45.
12. Annese V, Daperno M, Rutter MD, *et al.* European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 982-1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016
13. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 489-501.e26. doi:10.1016/j.gie.2014.12.009
14. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 639-51.e28. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.031
15. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, *et al.* Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2013 ; 45 : 936-43. doi:10.1055/s-0033-1344783
16. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, *et al.* Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1 : Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance,

- surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 649-70. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
17. Iannone A, Ruospo M, Wong G, *et al.* Chromoendoscopy for surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 1684-97.e11. doi:10.1016/j.cgh.2016.11.021
 18. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, *et al.* Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2017 ; gutjnl-2016-313213. doi:10.1136/gutjnl-2016-313213
 19. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, *et al.* Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* Published Online First: 23 January 2017. doi:10.1136/gutjnl-2016-311892
 20. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, *et al.* Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 9 : CD000279. doi:10.1002/14651858.CD000279.pub4
 21. Velayos FS, Liu L, Lewis JD, *et al.* Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1511-8. doi:10.1053/j.gastro.2010.07.039
 22. Vienne A, Simon T, Cosnes J, *et al.* Low prevalence of colonoscopic surveillance of inflammatory bowel disease patients with longstanding extensive colitis: a clinical practice survey nested in the CESAME cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 188-95. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04711.x
 23. Anderson AS, Craigie AM, Caswell S, *et al.* The impact of a bodyweight and physical activity intervention (BeWEL) initiated through a national colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *BMJ* 2014 ; 348 : g1823.
 24. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 202-9. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x
 25. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* Published Online First : 4 December 2017. doi:10.1111/apt.14449

Patients à risque très élevé de cancer colorectal (Prédispositions héréditaires)

Elia Samaha¹, Christophe Cellier^{1,2}

¹ Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris.

² Université René-Descartes, Paris.

INTRODUCTION

Les prédispositions héréditaires au cancer colorectal (CCR) sont responsables de 3 à 5 % des cas de cancer colorectal et regroupent un large éventail d'entités différentes (TAB. 1). Le syndrome de Lynch (SL) y occupe la première place, suivi des polyposes adénomateuses familiales (PAF). Les polyposes hamartomateuses comme le syndrome de Peutz-Jeghers, la polypose juvénile ou encore le syndrome de Cowden, représentent moins de 1 % de l'ensemble des CCR. La polypose festonnée est une entité mieux caractérisée dont le suivi endoscopique et le risque de survenue de CCR sont mieux établis. Enfin la polypose liée aux gènes POLE ou POLD1 est une nouvelle entité décrite depuis quelques années, comportant un risque élevé de CCR mais aussi de cancers extra-coliques.

TABLEAU 1. Principales prédispositions héréditaires au cancer colorectal (patients à risque très élevé)

- 1- Syndrome de Lynch
- 2- Polypose adénomateuse familiale
 - a. Liée à APC
 - b. Liée à MutYH
- 3- Polyposes hamartomateuses
 - a. Syndrome de Peutz-Jeghers
 - b. Polypose juvénile
 - c. Syndrome de Cowden
- 4- Autres polyposes :
 - a. Polypose festonnée
 - b. Polypose liée à POLE ou POLD1

SYNDROME DE LYNCH

Le **syndrome de Lynch**, anciennement syndrome HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) est responsable de 3 % à 5 % environ de l'ensemble des cancers colorectaux (CCR). Il est par ailleurs associé à une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre, de l'estomac, des ovaires et de l'appareil urothélial. Il s'agit d'une affection héréditaire à transmission autosomique dominante liée à une mutation constitutionnelle d'un des gènes impliqués dans le système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN appelé système MMR (acronyme pour Miss Match Repair). Cinq gènes peuvent être en cause : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM. Le risque de survenue d'un CCR, initialement évalué à 70 % semble moindre. Il a été estimé à 52 % avec un risque plus élevé chez les hommes que chez les femmes (74 % *versus* 30 % ; *sexe ratio* hommes/femmes = 2,5) [1]. Dans l'étude Française ERISCAM, le risque cumulé de CCR à 70 ans était de 41 % pour les porteurs de la mutation MLH1, 48 % pour MSH2 et 12 % pour MSH6 [2].

La **coloscopie** est le seul examen actuellement recommandé pour le dépistage des lésions néoplasiques colorectales chez les sujets atteints de syndrome de Lynch, en particulier pour le dépistage des lésions sessiles et planes. Une coloscopie tous les 3 ans diminuait l'incidence des CCR de plus de 60 %, grâce à l'identification et à l'exérèse des polypes adénomateux, et permettait un diagnostic précoce des CCR, avec une réduction de la mortalité globale et spécifique de l'ordre de 65 % [3]. Le rythme de surveillance actuellement retenu est de 1 à 2 ans, sans dépasser les deux

ans, en raison d'une carcinogenèse accélérée dans le syndrome de Lynch [4]. Cet intervalle doit être modulé en fonction de la qualité de la préparation colique et de la présence d'adénomes. La chromoendoscopie à l'indigo carmin permet d'augmenter la performance de l'examen pour le dépistage des polypes et doit être réalisée chez les patients ayant un syndrome de Lynch. L'étude de Lecomte *et al.* [5] a montré que la chromoendoscopie à l'indigo carmin chez ces patients détectait 3 fois plus d'adénomes que la coloscopie conventionnelle et celle de Rahmi *et al.* [6] a montré un taux de détection d'adénomes significativement plus élevé avec la chromoendoscopie à l'indigo carmin (41 %) qu'avec la lumière blanche (23 %) ($p < 0,001$). Les techniques de coloration virtuelles (NBI, LCI ou iSCAN) qui équipent aujourd'hui la plupart des endoscopes de haute définition ne sont pas encore validées dans le syndrome de Lynch et ne sont pas préconisées. Une étude prospective multicentrique Française comparant la chromoendoscopie à l'indigo carmin au NBI dans le syndrome de Lynch est en faveur de la chromoendoscopie à l'indigo carmin, avec un meilleur taux de détection d'adénomes (42 % *vs* 26 % respectivement) [7]. Enfin, une prise en charge dans un centre spécialisé est recommandée car non seulement elle facilite l'accès des patients aux soins, mais elle améliore aussi l'observance du suivi endoscopique, et diminue l'incidence des cancers d'intervalle chez les patients suivis dans un réseau dédié [8]. Il existe en France 15 centres de suivi dédiés au cancer colorectal héréditaire labellisés par l'INCa [9].

Les recommandations pour la surveillance endoscopique des patients atteints de syndrome de Lynch sont les suivantes :

(i) Coloscopie totale, réalisée dans des conditions de préparation jugées optimales par l'endoscopiste, avec chromoendoscopie à l'indigo-carmin, renouvelée tous les ans ou tous les deux ans au maximum, à partir de l'âge de 20-25 ans.

(ii) Endoscopie oeso-gastroduodénale la première fois avec recherche d'*Helicobacter Pylori*.

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

Polypose liée à APC

La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, due à une mutation germinale du gène APC (*adenomatous polyposis coli*) localisé sur le bras long du chromosome 5. Elle est caractérisée par l'apparition, en général à la puberté, de centaines voire de milliers de polypes colorectaux, avec une évolution inéluctable vers le CCR à un âge moyen de 35-40 ans [10]. La PAF représente environ 1 % des CCR. Des manifestations

extra-coliques sont souvent présentes comme les polypes duodénaux, les tumeurs desmoïdes ou les ostéomes.

Un **dépistage endoscopique annuel** des polypes colorectaux par **coloscopie totale avec chromoendoscopie à l'indigo carmin doit être proposé à partir de l'âge de 10 à 12 ans** chez tous les sujets porteurs de la mutation familiale. Ce dépistage endoscopique permettrait de diminuer de 55 % le risque de développer un CCR lors du diagnostic d'une PAF et d'augmenter la survie globale pour tous les patients porteurs d'une PAF [11].

Une fois les polypes détectés, une chirurgie prophylactique doit être proposée, en général vers l'âge de 20 ans, car le risque de dégénérescence est très faible avant. Cette chirurgie peut être avancée (risque de dégénérescence important) ou retardée en fonction du phénotype colorectal (petits polypes <5mm en nombre très limité et en dysplasie de bas grade), sachant que le risque de transformation maligne devient important après 25 ans [12].

Le choix entre anastomose iléoanale (AIA) et anatomose iléorectale (AIR) repose essentiellement sur la sévérité de l'atteinte colique et rectale (nombre d'adénomes, degré dysplasique, possibilité de suivi) :

– Une **colectomie totale avec AIA** est recommandée en première intention chez tous les malades ayant une atteinte sévère avec plus de 1 000 adénomes coliques ou > 20 adénomes rectaux.

– Une **colectomie totale avec AIR** est possible chez les patients avec une polyposé non sévère (moins de 1 000 adénomes coliques et moins de 5 adénomes rectaux).

En cas d'impossibilité de surveillance rigoureuse du rectum restant, une AIA peut être indiquée même pour une atteinte modérée. Une surveillance endoscopique rectale ou de la poche iléale est recommandée de façon annuelle après la chirurgie, avec chromoendoscopie à l'indigo carmin.

Les adénomes duodénaux apparaissent chez quasiment tous les patients porteurs d'une PAF. Le risque de développer un adénocarcinome duodénal ou jéjunal proximal est 300 fois supérieur à celui de la population générale, mais reste faible en risque cumulé (< 10 %). La polyposé duodénale est évaluée par la classification de Spigelman [13], qui prend en compte la taille, le nombre, le type histologique (tubuleux ou vilieux) et le degré de dysplasie. Cinq stades sont définis par ces critères : stades 0-I-II : polyposé modérée ; stades III-IV : polyposé sévère (schématiquement : diamètre > 10 mm, nombre > 10, dysplasie de haut grade). La **surveillance endoscopique est recommandée à partir de l'âge de 20-25 ans** puis tous les deux ans en cas de polyposé modérée, tous les ans pour les polyposés sévères, et tous les 6 mois en cas de dysplasie de haut grade. Il est recommandé d'utiliser un **endoscope à vision latérale (duodénolescope)** pour l'exploration duodénale et

ampullaire et un **endoscope long à vision axiale** (coloscope ou entéroscope) pour l'exploration jéjunale proximale ou au moins jusqu'à D3-D4. Une coloration duodénale par indigo-carmin est recommandée car la majorité des adénomes duodénaux sont plans. En cas d'anomalie morphologique de l'ampoule de Vater, des biopsies doivent être réalisées en évitant si possible l'orifice pancréatique.

Polypose liée à MutYH

La polypose associée à MutYH (*MutYH-associated polyposis*) est une affection à transmission autosomique récessive. Elle est liée à une mutation germinale des 2 allèles du gène MutYH. Elle est responsable d'une polypose de phénotype atténué, comportant en général moins d'une centaine de polypes colorectaux, d'apparition un peu plus tardive, vers 30-35 ans avec une évolution vers le cancer plus tardive (âge moyen 48 ans) et moins constante (risque cumulé de 80 % à 70 ans) que la PAF liée à APC [14]. Des manifestations extra-coliques ont été signalées notamment des tumeurs gastriques, des polypes duodénaux, des anomalies de la thyroïde et des tumeurs cutanées sébacées.

Les patients porteurs d'une polypose associée à MutYH (cas index et apparentés avec mutation germinale bi-allélique du gène MutYH) doivent faire l'objet d'une surveillance endoscopique par **coloscopie complète avec chromoendoscopie à l'indigo carmin réalisée tous les 1 à 2 ans dès l'âge de 20-25 ans**, ainsi qu'une **surveillance duodénale en vision axiale et latérale avec chromoendoscopie à l'indigo carmin tous les 2-3 ans à partir de 25-30 ans**.

En cas de polypose dégénérée et/ou non contrôlable endoscopiquement, la chirurgie recommandée est une colectomie totale avec possibilité de conservation du rectum en fonction de la présence éventuelle et du nombre de polypes rectaux.

POLYPOSES HAMARTOMATEUSES

Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une affection à transmission autosomique dominante, liée à une mutation germinale du gène STK11 (serine threonine kinase 11), connu également sous le nom du gène LKB1, situé sur le chromosome 19p13.3. Il est caractérisé par la survenue dès un âge jeune de multiples polypes hamartomateux le long du tractus digestif, notamment au niveau de l'intestin grêle, mais également au niveau gastrique et colique. Une lentiginose péri-orificielle est souvent présente et est pathognomonique de ce syndrome. Il existe un risque cumulé majoré de cancers digestifs : cancer gastrique (29 %), cancer colique (39 %), cancer de l'intestin grêle (13 %) et cancer du pancréas, mais également de cancers

extra-digestifs comme celui du sein (50 %), de l'ovaire (21 %), du col de l'utérus (10 %), du poumon (10 %) et des tumeurs testiculaires (cellules de Sertoli) [15].

Le traitement des polypes de l'intestin grêle repose essentiellement sur la résection endoscopique des polypes de plus de 15 mm au cours d'une entérocopie thérapeutique [16] (FIG. 1).

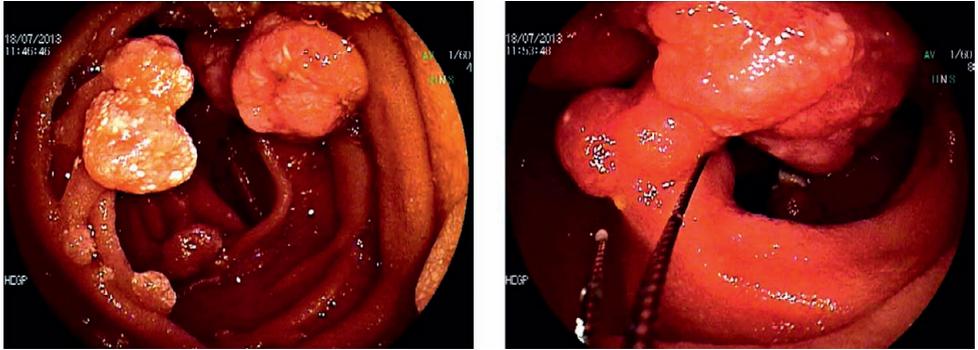


FIGURE 1. a) Polypes hamartomateux du jéjunum chez un patient ayant un SPJ. b) Polypectomie à l'anse d'un polype hamartomateux lors d'une entérocopie double ballon.

Les recommandations de surveillance digestive dans le SPJ sont les suivantes [17] :

(i) Endoscopie oeso-gastroduodénale et coloscopie à l'âge de 8 ans puis tous les 2 ans à partir de 18 ans.

(ii) Vidéocapsule endoscopique dès 8 ans puis tous les 2 ans à partir de 18 ans.

(iii) Surveillance pancréatique à partir de 45 ans (ou 5 ans avant le diagnostic le plus précoce dans la famille) par Scanner initial, puis IRM et échocardiographie haute en alternance tous les deux ans (un examen par an).

La polypose juvénile

La polypose juvénile (PJ) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, liée à une mutation constitutionnelle de l'un des deux gènes SMAD4 ou BMPR1A, caractérisée par la présence de multiples polypes de type juvénile dans le tractus gastro-intestinal. Elle est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : (1) au moins 5 polypes juvéniles colorectaux, (2) présence de polypes juvéniles dans tout le tractus gastro-intestinal et (3) présence de polypes juvéniles avec antécédents familiaux de polypose juvénile, quel que soit le nombre de polypes.

La PJ appartient à la famille des polyposes hamartomateuses avec le SPJ et le syndrome de Cowden.

Les polypes juvéniles peuvent se retrouver sur l'ensemble du tractus gastro-intestinal, ils peuvent être nombreux (entre 3 et 200), avec une prédominance colique. Une atteinte gastrique, duodénale et intestinale est retrouvée chez respectivement 65 % à 83 %, 14 % à 33 % et 23 % des patients atteints de PJ [18].

Dans une étude rétrospective de cohorte, le risque cumulé de CCR a été estimé à près de 40 % [19]. D'autres cas de cancers gastriques, duodénaux et pancréatiques ont été décrits dans la PJ sans réelle estimation de risque. Les recommandations de suivi sont assez variables dans la littérature.

(i) La surveillance colique par coloscopie totale +/- chromoendoscopie doit débuter entre l'âge de 10 et 15 ans chez les porteurs de la mutation familiale, puis tous les 2 à 3 ans.

(ii) Une surveillance du tractus digestif haut par endoscopie oeso-gastroduodénale doit débuter vers l'âge de 25 ans puis tous les 2 à 3 ans.

(iii) Il n'y a pas assez de preuves pour recommander une surveillance de l'intestin grêle systématique.

(iv) Une recherche systématique d'une association à une maladie de Rendu-Osler doit être réalisée chez tous les porteurs de la mutation SMAD4.

Le syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden est une maladie génétique rare (incidence de 1 cas pour 200 000 habitants) liée à une mutation du gène PTEN. Il est le plus souvent diagnostiqué devant une lésion cutanée à type de trichilemmome, kératose acrale ou papule papillomateuse avec un antécédent familial de syndrome de Cowden. Des polypes digestifs sont retrouvés dans l'estomac (75 % des cas), avec une atteinte colique et œsophagienne possible. Il s'agit le plus souvent de polypes juvéniles, mais des cas de ganglioneuromes ou de polypes inflammatoires ont également été décrits. Cette maladie génétique est associée à un risque de cancer de la thyroïde (× 50 par rapport à la population générale), de l'endomètre, du sein et du côlon.

En plus de la surveillance mammaire, thyroïdienne et cutanée qui sont au premier plan dans cette maladie, une surveillance du tractus digestif a été proposée en tant qu'avis d'expert [20] :

(i) Coloscopie totale à partir de l'âge de 30-35 ans puis tous les 2 à 3 ans.

(ii) Endoscopie oeso-gastroduodénale au moment de la coloscopie puis tous les 2 à 3 ans.

AUTRES POLYPOSES

Polypose festonnée

La polypose festonnée (PF) est une entité caractérisée par la présence de multiples et/ou larges polypes festonnés colorectaux. Elle est définie selon l’OMS par la présence (I) d’au moins cinq polypes festonnés proximaux (en amont du sigmoïde) dont deux ou plus mesurant plus de 10 mm de diamètre et/ou (II) un polype festonné proximal chez un patient aux antécédents familiaux au premier degré de polypose festonnée et/ou (III) plus de vingt polypes festonnés, quelles que soient leur taille ou leur localisation. La prévalence de la PF a été estimée entre 0 et 0,5 % des patients participant à un programme de dépistage par coloscopie.

La PF porte les caractéristiques d’un syndrome à prédisposition génétique, dont une forte prévalence de CCR aussi bien chez les patients que chez leurs apparentés, avec des CCR synchrones dans 10 % des cas et un âge de diagnostic plus jeune que la population générale (48 ans). Néanmoins, aucune anomalie germinale spécifique n’a été identifiée à ce jour [21].

Il existe trois types de polypes festonnés : Les *polypes hyperplasiques* (PH), les plus fréquents (80-90 % des polypes festonnés), les *polypes ou adénomes festonnés sessiles* (P/AFS) représentent 15 à 20 % des polypes festonnés et ont un potentiel malin dans environ 15 % des cas, et les *adénomes festonnés traditionnels* (AFT), rares (1 à 6 % des polypes festonnés) [22] (FIG. 2).



FIGURE 2. a) Polype festonné du caecum en lumière blanche. b) Même polype festonné vu avec NBI. c) Même polype après injection sous muqueuse.

Les facteurs de risque indépendants de CCR dans la PF ont été identifiés tels que le nombre de PH et de P/AFS, la présence de plus de deux P/AFS en amont de l’angle gauche, la présence d’au moins un P/AFS proximal en dysplasie de haut grade et la réunion des critères OMS 1 et 3 simultanément [23]. Le risque de survenue d’un CCR avec une surveillance endoscopique rapprochée est estimé à moins de 2 % à 5 ans.

Il est actuellement recommandé de réaliser une **coloscopie totale avec chromoendoscopie à l'indigo carmin ou virtuelle tous les 1 à 2 ans, avec résection de tous les polypes de plus de 5mm**. Si les polypes ne sont pas réséqués lors de la première coloscopie, une coloscopie sera réalisée tous les 6 mois jusqu'au « blanchiment » du colon.

Si la résection de tous les polypes est impossible en raison de leur taille ou de leur nombre, ou si le programme de surveillance endoscopique n'est pas réalisable, il faut envisager le recours à la chirurgie prophylactique, le plus souvent une colectomie sub-totale avec anastomose iléo rectale.

Après chirurgie, une rectoscopie de surveillance est recommandée tous les 6 à 12 mois.

Tous les patients atteints de PF doivent être adressés en consultation d'oncogénétique. Concernant leurs apparentés au premier degré, une surveillance endoscopique est recommandée à partir de l'âge de 35-40 ans ou 10 ans avant le diagnostic du plus jeune cas, puis tous les 5 ans.

Polypose liée à POLE ou POLD1

Il a été montré en 2013 [24] que des mutations du domaine exonucléase des polymérases POLE et POLD1 pouvaient être à l'origine d'une nouvelle entité de prédisposition à des cancers coliques familiaux, prédisposant à des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch de phénotype MSS et à des polyposes coliques adénomateuses, de transmission autosomique dominante. Une étude récente [25] a montré que le risque cumulé de CCR jusqu'à 70 ans était de 40 % (26-57 %) chez les hommes et de 32 % (20-47 %) chez les femmes pour les porteurs d'une mutation de POLE et de 63 % (15-99 %) et 52 % (11-99 %) respectivement pour POLD1. Ces risques sont suffisamment élevés pour justifier une surveillance par **coloscopie annuelle avec chromoendoscopie**, avec des recommandations de suivi semblables à celles du syndrome de Lynch voire à celles de la PAF dans les polyposes profuses.

CONCLUSION

Les personnes prédisposées héréditairement au cancer colorectal devraient bénéficier d'un suivi spécialisé et être affiliées à des centres de suivi dédiés labellisés par l'INCa. Leur identification au sein de la population générale est cruciale car la majorité des porteurs asymptomatiques restent non identifiés à ce jour. Une consultation d'oncogénétique est indiquée chez tous les patients potentiellement à risque.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, *et al.* Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 105-10.
2. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011 Jun 8 ; 305 (22) : 2304-10.
3. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000 May ; 118 (5) : 829-34.
4. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, *et al.* Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 Apr ; 9 (4) : 340-3.
5. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, *et al.* Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Sep ; 3 (9) : 897-902.
6. Rahmi G, Lecomte T, Malka D. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome : a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb ; 110 (2) : 288-98.
7. Samaha E, Colas C, Dhooge M, *et al.* Comparison of Colonoscopy with virtual chromoendoscopy using third generation narrow band imaging system to chromoendoscopy with indigo carmine in Lynch patients. Abstract DDW 2018.
8. Perrod G, Samaha E, Rahmi G, *et al.* Does a prospective intensive surveillance program reduce interval colorectal cancer rate among patients with Lynch syndrome? Abstract UEGW 2013.
9. Oncogénétique en 2014 – Consultations, laboratoires & prise en charge, collection Appui à la décision, INCa. Janvier 2016.
10. Church JM, McGannon E, Burke C, *et al.* Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colo Rectum* 2002 ; 45 : 887-9.
11. Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; 35 : 1284-7.
12. Jarvinen HJ. Time and type of prophylactic surgery for familial adenomatosis coli. *Ann Surg* 1985 ; 202 : 93-7.
13. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, *et al.* Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989 ; 2 : 783-5.

14. Kantor M, Sobrado J, Patel S, *et al.* Hereditary colorectal tumors: a literature review on MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017 ; 8693182.
15. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993-2017, 2001 Feb 23.
16. Samaha E, Scialom-Han S, Rahmi G, *et al.* Endoscopic surveillance and therapy outcome for small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome: a 12-year follow-up results. Abstract UEGW 2015.
17. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Apr ; 4 (4) : 408-15.
18. Ma C, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper tract juvenile polyps in juvenile polyposis patients: dysplasia and malignancy are associated with foveolar, intestinal, and pyloric differentiation. *Am J Surg Pathol* déc 2014 ; 38 (12) : 1618-26.
19. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM, *et al.* Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007 ; 56 : 965-7.
20. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, *et al.* Is colorectal surveillance indicated in patients with PTEN mutations? *Colorectal Dis* 2012 Sep ; 14 (9) : e562-6.
21. Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, *et al.* Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012 May ; 107 (5) : 770-8.
22. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2,139 patients. *J Clin Pathol* 2010 Aug ; 63 (8) : 681-6.
23. Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, *et al.* Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome : a large multicentre study. *Gut* 2015 Aug 11.
24. Palles C, Cazier JB, M Howarth K, *et al.* Germline mutations in the proof-reading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013 Feb ; 45 (2) : 136-44.
25. Buchanan DD, Stewart JR, Clendenning M, *et al.* Risk of colorectal cancer for carriers of a germ-line mutation in *POLE* or *POLD1*. *Genet Med* 2017 Nov 9.

Environnement social et dépistage du cancer colorectal

Guy Launoy, Élodie Guillaume

U1086 INSERM-UCN « Anticipo », Caen.

IL EXISTE UN GRADIENT SOCIAL DE SURVIE DES PERSONNES SOUFFRANT D'UN CANCER COLORECTAL

L'environnement socioéconomique est un déterminant majeur de la survie des personnes présentant un cancer colorectal [1]. Ce constat international est documenté pour quasiment toutes les localisations cancéreuses [2]. Comme pour tous les événements de santé socialement déterminés, il ne s'agit pas d'un phénomène exclusivement associé à la précarité mais bien d'un *gradient social de survie* épousant la hiérarchie sociale et observé de manière progressive dans l'ensemble de la société, le pronostic le plus sombre étant l'apanage des catégories les plus défavorisées.

Une vaste analyse de survie est en cours actuellement sur les données des registres de cancer du réseau FRANCIM. Extraite de cette étude, la figure 1 représente la survie de près de 30 000 personnes ayant eu un cancer colorectal entre 2006 et 2009 dans l'un des 23 départements français couverts par un registre. Elle montre bien le gradient social de survie en fonction du niveau socioéconomique du lieu de vie (*Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique ou IRIS*) réparti selon les quintiles de l'*European Deprivation Index (EDI)*, indice européen agrégé transculturel de défavorisation sociale [3].

Ce gradient social de survie se construit tout le long de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient, et de nombreuses études ont montré la détermination sociale de la filière de soins, du traitement primaire mais aussi du traitement adjuvant [4-7]. Pour autant, la part prise par le stade d'extension du cancer au moment de sa découverte reste le facteur pronostique principal. Ainsi, plusieurs études montrent que les inégalités sociales de participation au dépistage représentent

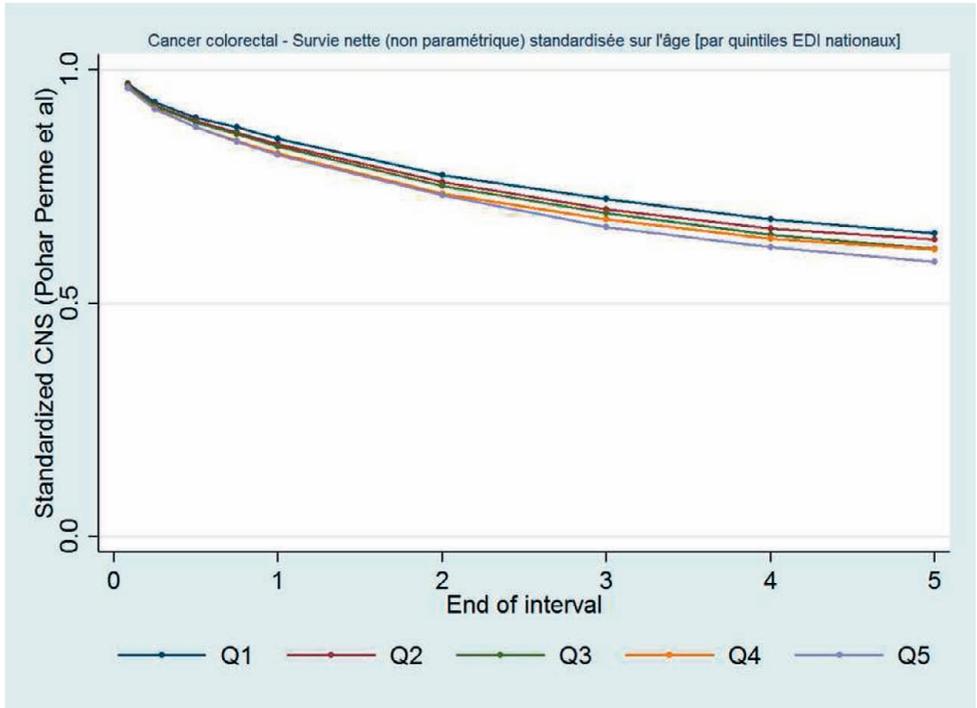


FIGURE 1. Survie nette standardisée sur l'âge de 29 979 personnes ayant un cancer colorectal diagnostiqué entre 2006 et 2009 dans 23 départements français en fonction du quintile de déprivation (EDI) de son lieu de résidence (données du réseau FRANCIM).

certainement la première étape et la plus importante de la construction de ce gradient social de survie [8-12]. Dans les études évaluant l'environnement social par des indicateurs individuels, que ce soit au travers du capital financier, culturel ou social, la participation est toujours plus basse dans les milieux les plus défavorisés. Aux États-Unis, de nombreuses études mettent en évidence une pratique de dépistage très fluctuante selon l'appartenance ethnique [13]. De nombreuses études utilisent désormais des indicateurs agrégés visant à apprécier, au-delà des caractéristiques individuelles, l'environnement socioéconomique du milieu de vie, les plus utilisés étant l'indice de Townsend, l'indice de Carstairs ou l'European Deprivation Index. Toutes les études utilisant ce mode d'évaluation de l'environnement social en Amérique du Nord ou en Europe retrouvent un gradient social de participation en défaveur des quartiers et des communes les plus déshérités [8, 14, 15]. Dans une revue récente portant sur 12 pays européens, le Japon et l'Amérique du Nord,

de Klerk *et al.* relevaient une plus faible participation au dépistage du cancer colorectal dans 28 études sur 31 [10].

La mise en place d'un dépistage organisé en lieu et place d'un dépistage opportuniste vise à optimiser l'efficacité et l'efficience du dépistage des populations les plus défavorisées. Il vise aussi à proposer une organisation du dépistage en particulier par la systématisation de l'information et de l'invitation. Force est de constater, sur la foi de très nombreuses études, qu'à soi seule cette systématisation ne permet pas d'effacer les inégalités sociales et territoriales de dépistage. En France, où l'organisation du dépistage du cancer colorectal répond à un cahier des charges national, plusieurs études réalisées à l'échelle d'un ou plusieurs départements montrent des différences de participation pouvant excéder 20 % entre les quartiers et communes les plus défavorisés et les plus favorisés [16-19]. Ces inégalités sociales constituent un obstacle majeur à la cohésion sociale et économique d'un pays.

LA RÉDUCTION DES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ EST UNE PRIORITÉ DE SANTÉ PUBLIQUE EN EUROPE

Depuis les années 2000 et la création par le Conseil de l'Europe de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé, les pays de l'Union Européenne ont fait de la réduction des inégalités sociales de santé une priorité politique. La même priorité est affichée en France au plus haut niveau politique au travers en particulier des deux derniers Plans Cancer. Malgré cette volonté politique et malgré son système de protection sociale universelle, les inégalités sociales et territoriales persistent, voire s'accroissent en France. Le système de protection sociale universelle et de manière générale, l'offre de soins égalitaire ne suffit pas en soi à assurer l'équité en matière de santé et des inégalités se construisent tout au long du parcours de soins du dépistage à la prise en charge thérapeutique et la surveillance. Si rien n'est fait pour compenser les inégalités structurelles de la collectivité, des programmes de prévention homogènes pour tous les groupes de la population peuvent conduire à l'augmentation des inégalités de santé ne serait-ce que parce que la capacité de tirer profit d'une intervention préventive est elle-même socialement déterminée. Le domaine du dépistage des cancers n'échappe pas à cette règle générale. Actuellement, hormis quelques rares exceptions locales, le dépistage organisé du cancer colorectal est proposé selon les mêmes principes et modalités sur l'ensemble du territoire national. Cette organisation nationale ne prévoit pas, en effet, que les modalités d'information, de contact des populations et de proposition du test puissent être modulées en fonction des caractéristiques géographiques, sociales et culturelles des individus.

Les études visant à augmenter la participation dans les programmes organisés de dépistage sont très nombreuses, la forme des interventions étant extrêmement variable dans le monde du fait de l'hétérogénéité des systèmes de Santé, des modalités d'organisation du dépistage, des différences culturelles, et de la multiplicité des acteurs. Toutefois, la majorité des interventions évaluées ne prennent pas en compte dans leurs modalités d'implémentation l'existence préalable d'inégalités sociales et n'intègre pas la réduction des inégalités sociales et territoriales dans leurs objectifs. Les quelques études intégrant cet objectif ont été pour la plupart dirigées sur des populations spécifiques (population âgée, population enclavée, minorité ethnique) et non en population générale. Ainsi, elles ne permettent pas de mesurer l'effet de l'intervention sur les inégalités dans l'ensemble de la population. Hormis deux essais randomisés récents réalisés en Angleterre qui montrent qu'une lettre de relance « améliorée » ou simplifiée, réduit le gradient socioéconomique de participation et augmente la participation globale [20, 21], il existe très peu de données probantes sur la façon d'intervenir pour diminuer les inégalités sociales de santé aux dépistages. Les modalités d'organisation du dépistage permettant de réduire les inégalités sociales et territoriales en France ne sont actuellement pas identifiées laissant les décideurs en santé publique dans l'incapacité de fonder des interventions sur des éléments probants.

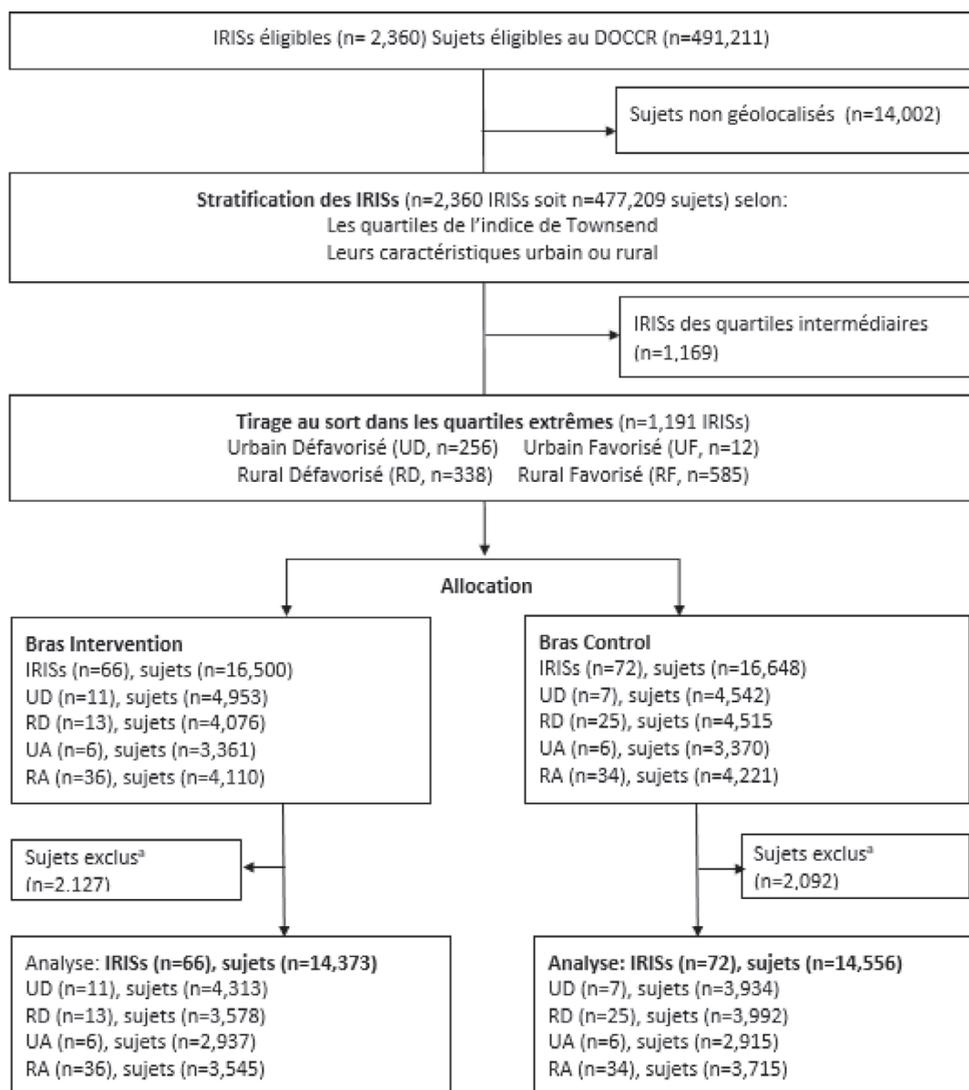
LES PROGRAMMES D'ACCOMPAGNEMENT AU DÉPISTAGE OU « PATIENT NAVIGATION » POUR RÉDUIRE LES INÉGALITÉS SOCIALES DE PARTICIPATION AU DÉPISTAGE – L'ÉTUDE PRADO

Parmi les interventions susceptibles d'augmenter la participation au dépistage, le concept de « *patient navigator* » a été proposé par le Pr Harold P. Freeman dans le quartier de Harlem, à New York dans les années 1990 [22] pour augmenter la réalisation de la mammographie de dépistage chez les femmes noires, chez lesquelles il observait plus fréquemment des cancers à un stade avancé. Il s'agissait dans ce programme d'employer des « *native sisters* », assimilables à des assistantes sociales privées, appartenant à la même communauté, pour accompagner les patientes dans l'ensemble de leurs démarches, les aider à « naviguer » dans le système de soins du dépistage au traitement. Pour ce programme il a utilisé des navigateurs issus de la communauté de Harlem, pour aider les femmes à surmonter les obstacles d'accès aux services de dépistage et de diagnostic obtenant une augmentation singulière de la survie à 5 ans de 39 % à 70 %. Par la suite, ce type d'intervention s'est développé essentiellement en Amérique du nord, le modèle original de patient navigation a été élargi pour être appliqué à l'ensemble de la prévention, la détection, le diagnostic,

le traitement et les soins de survie jusqu'à la fin de la vie, avec pour objectif commun de surmonter les obstacles qui entravent la prise en charge optimale des personnes défavorisées tout au long du parcours de soins [23, 24].

En 2011, une étude de type interventionnel a été conduite dans l'ex-région de Picardie pour tester dans le cadre d'une étude prospective randomisée en cluster l'hypothèse que l'intégration du concept de « navigation » dans l'organisation du dépistage des cancers en France pourrait améliorer la participation au dépistage, et réduire les inégalités sociales et géographiques de participation au dépistage du CCR. Cette étude (PRADO) constituait à l'époque la première étude interventionnelle d'accompagnement au dépistage menée et évaluée en Europe. Entre Avril 2011 et Avril 2013 cette étude d'intervention à deux bras, à unité de randomisation collective à l'échelle de l'IRIS (Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique), stratifiés selon le caractère urbain/rural et le niveau de déprivation comme indiqué dans la figure 2 a été mise en place dans 3 départements du Nord de la France, l'Aisne, l'Oise et la Somme.

La méthode et les résultats de cette étude ont été précédemment publiés [25, 26] et sont résumés ci-dessous. L'intervention de l'Accompagnateur au Dépistage (AD), basée principalement sur un courrier d'information, suivi de contacts téléphoniques, a été ajoutée au dispositif du dépistage organisé auprès 8121 personnes habitant dans les IRIS du bras intervention, non participants aux deux précédentes campagnes et joignables par téléphone. Dans cette population, l'intervention a entraîné une augmentation significative de la participation de 3,2 %. L'analyse statistique multiniveaux a permis d'estimer que l'intervention a augmenté la participation individuelle de 19 %. L'analyse par strate a montré que l'effet était en fait plus important dans les IRIS favorisés et dans les IRIS ruraux. La modélisation des résultats a montré que l'intervention aurait permis de réduire les inégalités sociales de participation à 2,8 % si l'intervention n'avait été proposée qu'aux IRIS défavorisés. L'effet de l'accompagnement a également été très variable d'un département à l'autre, sans doute influencé par l'ampleur des inégalités pré-existantes dans le département, l'implication de la structure départementale dans l'action et la personnalité de l'accompagnateur. L'analyse médico-économique montre que le coût moyen de l'intervention se situait entre 39 et 40 Euros par personne comparable à ceux des essais américains antérieurs [26].



^a date d'invitation au dépistage postérieure à la fin de l'intervention

FIGURE 2. Schéma de randomisation de l'essai PRADO.

TABLEAU 1. Synthèse des résultats agrégés de l'essai PRADO.

n = 16 267 Strate	IRIS Intervention			IRIS non intervention		
	Nombre d'IRIS	% participation		Nombre d'IRIS	% participation	
		Population accompagnée	Population totale		Population accompagnée	Population totale
Urbain défavorisé	11	21,5	24,2	7	18,9	24,0
Rural défavorisé	13	24,3	30,0	25	21,3	27,2
Urbain favorisé	6	25,4	30,8	6	22,1	30,0
Rural favorisé	36	26,6	32,4	34	21,8	29,4
Total	66	24,3	24,2	72	21,09	27,49 %

Un certain nombre d'éléments liés à la méthodologie de l'étude ont contraint de manière importante la nature de l'intervention et limité l'impact de l'accompagnement. Afin qu'il n'y ait pas de pollution entre les IRIS intervention et les IRIS témoin, l'intervention devait être strictement individualisée et le mode d'intervention se limiter au courrier, au téléphone, ou à la visite à domicile. Tout mode d'intervention collective (présence à des réunions d'information de quartier, utilisation des relais de quartier, présence sur les marchés,...) était proscrit. Pour la même raison, l'intervention n'a pu être soutenue par les acteurs locaux et les médecins. Par ailleurs, malgré le caractère stratifié du tirage au sort des IRIS (sur les quartiles de déprivation), les IRIS les plus défavorisés ont été en fait plus souvent attribués au groupe intervention qu'au groupe témoin. Enfin, le numéro de téléphone n'était disponible que pour 66 % de la population et tous les sujets n'étaient pas joignables. Nous avons observé que la méconnaissance du numéro de téléphone est supérieure dans les IRIS défavorisés et il est probable que les sujets n'ayant pas de numéro de téléphone fixe soient plus défavorisés [25]. Il est vraisemblable que, libéré de toutes ces contraintes liées à l'expérimentation, l'effet de l'accompagnement soit plus important dans la vie réelle.

PERSPECTIVES POUR LA RÉDUCTION DES INÉGALITÉS SOCIALES DE PARTICIPATION AU DÉPISTAGE

Grâce aux Plans Cancer successifs et à l'action de l'INCa, investi de l'autorité de l'état, le dépistage des cancers en France s'appuie sur une organisation nationale réglementée par un cahier des charges fondé sur des éléments probants et dont la vocation est d'assurer la qualité des actes de dépistage de manière égale sur l'ensemble du territoire national. Pour autant, comme évoqué plus haut l'« universalité » de cette organisation ne suffit pas à assurer l'absence d'inégalités sociales et territoriales d'accès au dépistage. Dans l'essai PRADO, nos résultats montrent comment les individus socialement favorisés s'emparent mieux du dispositif d'accompagnement même si celui-ci était construit au départ pour les populations les moins favorisées. Ainsi, si ce dispositif d'accompagnement était « universellement » déployé dans toutes les populations de manière égale, il pourrait alors aggraver les inégalités sociales et territoriales. En matière de dépistage, les inégalités ne pourront être réduites que si on ajoute au dispositif national des dispositifs supplémentaires dédiés à des populations particulières selon un principe d'universalisme proportionné [27]. La nature des interventions potentielles et la caractérisation des populations devant en bénéficier sont multiples et ne se réduisent pas au type d'intervention choisi dans ce chapitre et consistant à amplifier et diversifier l'information et les modes de proposition du test de dépistage. Il peut s'agir tout aussi bien de rappels ciblés aux participants, de l'utilisation de « Small media », d'éducation individuelle ou en groupe, de réduction des barrières techniques (transport, traduction....) ou encore d'incitation financière. Il peut aussi s'agir d'interventions auprès des médecins même si les contraintes temporelles, techniques, administratives et réglementaires croissantes de l'exercice médical rendent chaque jour plus difficile l'implication des médecins dans la prévention. Il peut s'agir enfin de modification profonde de l'organisation du dépistage dans le système de soins [28]. Toutefois, quelle que soit l'intervention choisie, c'est bien de la qualité de son évaluation que dépend l'intérêt de l'expérimentation pour la collectivité. Dans ce domaine, les collectivités de chercheurs et d'acteurs doivent mieux travailler ensemble en France pour développer la recherche interventionnelle de qualité et construire une santé publique fondée sur des preuves.

RÉFÉRENCES

1. Manser CN, Bauerfeind P. Impact of socioeconomic status on incidence, mortality, and survival of colorectal cancer patients: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2014 Jul ; 80(1) : 42-60
2. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Sci Publ* 1997 ; (138) : 177-206.
3. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, *et al.* Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2016 May ; 70(5) : 493-9.
4. Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, Ladabaum U, Haile R, Gomez SL. Racial and ethnic disparities in cancer survival: the contribution of tumor, sociodemographic, institutional, and neighborhood characteristics. *J Clin Oncol* 2017 Oct 16.
5. Askari A, Nachiappan S, Currie A, *et al.* The relationship between ethnicity, social deprivation and late presentation of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2017 Apr ; 47 : 88-93.
6. ELHadi A, Ashford-Wilson S, Brown S, Pal A, Lal R, Aryal K. Effect of social deprivation on the stage and mode of presentation of colorectal cancer. *Ann Coloproctol* 2016 Aug ; 32 (4) : 128-32.
7. Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J, Boutreux S, De Pouvourville G, Launoy G. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 (10) : 940-9.
8. Buron A, Auge JM, Sala M, *et al.* and the PROCOLON research group. Association between socioeconomic deprivation and colorectal cancer screening outcomes: low uptake rates among the most and least deprived people. *PLoS One* 2017 Jun 16 ; 12 (6) : e0179864.
9. Solmi F, Von Wagner C, Kobayashi LC, Raine R, Wardle J, Morris S. Decomposing socio-economic inequality in colorectal cancer screening uptake in England. *Soc Sci Med* 2015 Jun ; 134 : 76-86.
10. de Klerk CM, Gupta S, Dekker E, Essink-Bot ML. Socioeconomic and ethnic inequities within organised colorectal cancer screening programmes worldwide. *Gut* 2017 ; 0 : 1-9.
11. Mansouri D, McMillan DC, Grant Y, Crighton EM, Horgan PG. The impact of age, sex and socioeconomic deprivation on outcomes in a colorectal cancer screening programme. *PLoS One* 2013 Jun 12 ; 8 (6) : e66063.
12. Kim SB. Unraveling the Determinants to Colorectal Cancer Screening Among Asian Americans: a Systematic Literature Review. *J Racial Ethn Health Disparities* 2017 Aug 4.

13. Lo SH, Halloran S, Snowball J, Seaman H, Wardle J, von Wagner C. Colorectal cancer screening uptake over three biennial invitation rounds in the English bowel cancer screening programme. *Gut* 2015 Feb ; 64 (2) : 282-9.
14. Davis MM, Renfro S, Pham R, *et al.* Geographic and population-level disparities in colorectal cancer testing : A multilevel analysis of Medicaid and commercial claims data. *Prev Med* 2017 Aug ; 101 : 44-52.
15. Clarke N, McNamara D, Kearney PM, O'Morain CA, Shearer N, Sharp L. The role of area-level deprivation and gender in participation in population-based faecal immunochemical test (FIT) colorectal cancer screening. *Prev Med* 2016 Dec ; 93 : 198-203.
16. Eisinger F, Pivot X, Greillier L, *et al.* Cancer screening in France: 10 years of analysis of behaviours by the EDIFICE surveys. *Bull Cancer* 2017 Mar ; 104 (3) : 258-66.
17. Menvielle G, Dugas J, Richard JB, Luce D. Socioeconomic and healthcare use-related determinants of cervical, breast and colorectal cancer screening practice in the French West Indies. *Eur J Cancer Prev* 2016 Nov 7.
18. Poncet F, Delafosse P, Seigneurin A, Exbrayat C, Colonna M. Determinants of participation in organized colorectal cancer screening in Isère (France). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 Apr ; 37 (2) : 193-9.
19. Pornet C, Denis B, Perrin P, Gendre I, Launoy G. Predictors of adherence to repeat fecal occult blood test in a population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2014 Nov 25 ; 111 (11) : 2152-5.
20. Wardle J, von Wagner C, Kralj-Hans I, Halloran SP, Smith SG, McGregor LM, *et al.* Effects of evidence-based strategies to reduce the socioeconomic gradient of uptake in the English NHS Bowel Cancer Screening Programme (ASCEND) : four cluster-randomised controlled trials. *Lancet* 2016 ; 387 (10020) : 751-9.
21. Raine R, Moss SM, von Wagner C, *et al.* A national cluster-randomised controlled trial to examine the effect of enhanced reminders on the socioeconomic gradient in uptake in bowel cancer screening. *Br J Cancer* 2016 ; 115 (12) : 1479-86.
22. Freeman HP, Muth BJ, Kerner JF. Expanding access to cancer screening and clinical follow-up among the medically underserved. *Cancer Pract* 1995 ; 3 (1) : 19-30.
23. Freeman HP, Wasfie TJ. Cancer of the breast in poor black women. *Cancer* 1989 ; 63 (12) : 2562-9.
24. Oluwole SF, Ali AO, Adu A, *et al.* Impact of a cancer screening program on breast cancer stage at diagnosis in a medically underserved urban community. *J Am Coll Surg* 2003 ; 196 (2) : 180-8.

25. Guillaume E, Dejardin O, Bouvier V, *et al.* Patient navigation to reduce social inequalities in colorectal cancer screening participation: a cluster randomized controlled trial. *Prev Med* 2017 Oct ; 103 : 76-83.
26. De Mil R, Guillaume E, Guittet L, *et al.* Cost-effectiveness analysis of a navigation program for colorectal cancer screening to reduce social health inequalities: a French cluster randomized controlled trial. *Value in Health* (In Press).
27. Marmot M, Bell R. Fair society, healthy lives. *Public Health* 2012 ; 126 Suppl 1 : S4-10.
28. Whitehead M. A typology of actions to tackle social inequalities in health. *J Epidemiol Community Health* 2007 ; 61 (6) : 473-8.

Intérêt des scores pour la prédiction du risque de cancer colorectal

Michel Robaszekiewicz

Service d'Hépatogastroentérologie ; CHRU de Brest
Registre des tumeurs digestives du Finistère ; EA SPURBO.

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde chez les hommes (746 000 cas) et le deuxième chez les femmes (614 000 cas) [1]. Le CCR est la deuxième cause de décès liés au cancer en Europe et aux États-Unis [2]. Les facteurs de risque du CCR peuvent être subdivisés en facteurs génétiques et facteurs environnementaux. L'objectif de ce chapitre est de montrer l'intérêt potentiel de scores de risque permettant une meilleure prédiction à l'échelon individuel et la possibilité d'une prise en charge personnalisée.

LES MODÈLES DE RISQUE

Les scores construits à partir de *modèles de risque* ont pour objectif d'identifier les personnes à risque de développer une maladie à qui l'on peut proposer un dépistage ciblé et une prise en charge clinique personnalisée visant à en réduire la gravité. Les modèles de prédiction des risques sont généralement élaborés à l'aide de données provenant d'études observationnelles, d'études cas-témoins et d'études de cohorte. Avant qu'un modèle puisse être recommandé comme outil permettant une prise de décision individuelle, il est nécessaire de le valider dans une population indépendante de celle utilisée pour créer le modèle [3]. Les caractéristiques les plus importantes utilisées pour évaluer la performance d'un modèle sont les suivantes [4] :

La fiabilité (calibrage) qui évalue la capacité d'un modèle à prédire le nombre d'événements qu'il est censé prédire. Elle est généralement mesurée par le test d'adéquation ou χ^2 pour comparer le nombre attendu et le nombre observé d'événements [5].

La discrimination qui mesure la capacité d'un modèle à distinguer les individus les plus susceptibles de développer une maladie de ceux qui le sont moins ; elle est

évaluée par la statistique de concordance (c-statistique), l'aire sous la courbe opérateur receveur (AUROC) ou l'indice NRI (net reclassement index), qui est la probabilité que le modèle amélioré reclasse correctement une personne moins la probabilité d'une reclassification incorrecte ; une valeur supérieure à 0,7 indique une discrimination correcte [6].

La précision qui évalue dans quelle mesure un modèle catégorise des individus et son utilité sur une base individuelle pour prédire le risque de maladie. Elle repose sur la mesure de la sensibilité et la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives du modèle.

L'utilité, qui est la capacité du modèle à être utilisé par ceux pour lesquels il est conçu (cliniciens, patients, et autorités de santé). Elle est généralement évaluée par les résultats d'enquêtes ou d'interviews d'utilisateurs.

LES LIMITES DES STRATÉGIES ACTUELLES DE DÉPISTAGE FONDÉES SUR TROIS NIVEAUX DE RISQUE

Facteurs génétiques et environnementaux

Bien que l'impact de la susceptibilité génétique dans la carcinogenèse colique soit plus important que celui des facteurs acquis, la majorité des cas de CCR ne sont pas associés à des facteurs héréditaires ou familiaux et pourraient en théorie être évités grâce à des actions de prévention primaire ciblées sur les facteurs environnementaux [7, 8].

Le mode de vie occidental est un facteur de risque du CCR, car l'incidence du CCR est plus élevée dans les pays industrialisés et elle augmente dans les régions les plus pauvres et chez les migrants qui ont adopté le mode de vie occidental [9]. Les déterminants du mode de vie occidental qui ont un impact sur le risque de CCR sont l'alimentation, la consommation d'alcool et de tabac, la sédentarité et l'obésité.

Parmi les facteurs alimentaires¹, certains augmentent le risque de CCR alors que d'autres ont un effet protecteur [8-10]. Un comportement sédentaire et une activité physique réduite sont indépendamment associés à un risque accru de CCR [11]. La consommation d'alcool augmente le risque de CCR ; le risque est accru de 41 % pour une consommation ≥ 45 g/jour [12]. Le tabagisme accroît le risque d'adénome du côlon et de CCR [13, 14]. Le risque est influencé par la quantité de tabac consommée quotidiennement, l'ancienneté et l'âge d'initiation du tabagisme. L'obésité et le diabète sont associés à un risque accru de CCR. Comparativement aux

1 Voir chapitre 12 page 123

individus ayant un IMC < 23,0 kg/m², le risque de CCR est accru de 41 % pour ceux dont IMC est ≥ 30,0 kg/m² [15] ; ce risque est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. L'obésité abdominale est associée à un risque accru de CCR dans les deux sexes, avec une association plus forte pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum [16]. Le diabète augmente le risque de CCR du fait de l'hyperglycémie et des conséquences métaboliques de l'obésité, de l'inactivité physique et de la résistance à l'insuline. Enfin, des études observationnelles et interventionnelles ont montré que l'aspirine² et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisaient de 20 à 40 % le risque d'adénome colique et de CCR chez les sujets à risque moyen ou élevé [17-19].

Estimation du risque individuel

À l'échelon individuel, le risque de CCR augmente avec le cumul des facteurs environnementaux. Dans la plupart des cas, le CCR se développe à travers la séquence adénome-carcinome qui s'étale sur plusieurs années. Ce développement lent procure des avantages spécifiques en matière de dépistage tels que l'apparition des manifestations cliniques du cancer à un âge avancé et une fenêtre de temps pour la détection et le traitement des adénomes et des CCR précliniques par la coloscopie. Ceci permet d'espérer une réduction de l'incidence et de la mortalité du CCR par les actions de prévention secondaire, mais cette caractéristique entraîne également des défis spécifiques car il faut plusieurs années, voire plusieurs décennies, avant que les effets du dépistage puissent être démontrés par des études randomisées ou des études de cohorte prospectives [20].

On individualise classiquement **trois niveaux de risque de CCR**. Quatre-vingt pour cent des CCR sont dits sporadiques car ils surviennent sans contexte particulier (risque moyen). Le dépistage organisé s'adresse à toutes les personnes âgées de 50 à 74 ans qui ne présentent ni symptôme, ni facteur de risque particulier. Le test de recherche de sang dans les selles est proposé tous les deux ans. Le risque élevé correspond aux personnes ayant des antécédents familiaux de néoplasie colique et les groupes à risque très élevé aux patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale ou d'une prédisposition héréditaire (Polyposes familiales et autres syndromes) qui font l'objet de chapitres spécifiques de cet ouvrage.³

² Voir chapitre 13 page 133.

³ Voir chapitres 6 page 57, chapitre 7 page 63 et chapitre 8 page 75.

Limites des stratégies actuelles fondées sur trois niveaux de risque

Le classement de la population en trois niveaux de risque offre l'avantage de la simplicité pour guider les médecins dans les propositions de prévention qu'ils formulent à leurs patients, mais elle présente également l'inconvénient de considérer que les individus d'une catégorie présentent le même niveau de risque ; elle méconnaît notamment l'influence des facteurs environnementaux auxquels sont exposés les individus. La dichotomie entre risque moyen et risque élevé qui repose sur l'âge et la présence ou l'absence d'antécédents familiaux de CRC ou de maladie prédisposante du côlon pour orienter le patient vers le dépistage organisé ou la coloscopie n'est pas optimale. Une stratification de la population au sein de ces deux catégories en fonction de scores de risques permettrait d'améliorer l'efficacité des approches préventives et du dépistage en adaptant la fréquence des campagnes ou au niveau de risque prévu. Fournir aux patients et aux praticiens une évaluation personnalisée des risques peut également encourager des comportements visant à réduire les risques tels que des modifications du mode de vie et favoriser la participation aux programmes de dépistage.

LES MODÈLES PRÉDICTIFS ET LES SCORES DE RISQUE DE CCR

Une revue générale sur les modèles de prédiction du risque de CCR a récemment été publiée [21] ; elle a porté sur 40 articles décrivant 52 modèles de risque et 6 études de validation externe [22-61]. Le tableau 1, disponible comme supplément en ligne sur le site de la SFED, résume ces modèles de risque. Dix-sept modèles ont été développés à partir d'études cas-témoins, 17 ont été élaborés à partir d'études de cohortes ou de registres incluant entre 21 581 et 1 326 058 participants, 14 étaient des études transversales. Trois modèles de risque ont été développés à partir d'une revue de la littérature, d'une méta-analyse des facteurs de risque ou d'une modélisation dans une population simulée. Les néoplasies sur lesquelles portaient ces modèles de risque étaient le CCR pour 20 études, le cancer du côlon pour 13 études, le cancer du rectum pour 6 études et une néoplasie avancée du côlon (cancer invasif, ou adénome de plus de 10 mm ou contingent villosus supérieur à 25 %, ou dysplasie de haut grade) pour 13 études. Seize études ont été exclusivement consacrées à la population masculine ou à la population féminine.

Les modèles, développés sur des populations de différentes origines ethniques, étaient basés sur des données médicales et/ou des questionnaires et/ou tests sanguins/biomarqueurs génétiques. Six modèles n'incluaient que des données médicales disponibles « en routine » dans les dossiers médicaux, alors que la majorité (n = 32) portaient sur des variables recueillies par des questionnaires auto-administrés. Six modèles utilisaient les données d'un questionnaire et les résultats d'analyses sanguines

(glycémie à jeun et cholestérol total), 8 des biomarqueurs génétiques associées à un questionnaire dans 4 études. Les modèles de risque incluait 3 à 16 variables. Les variables le plus souvent prises en compte étaient par ordre de fréquence : l'âge, l'IMC, les antécédents familiaux de CCR, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, la consommation de viande rouge, le sexe, les résultats d'une coloscopie ou la sigmoïdoscopie antérieure, la prise régulière d'AINS ou d'aspirine.

La majorité de ces modèles ont été validés dans une population indépendante de celle utilisée pour la création du modèle ou en utilisant un ré-échantillonnage bootstrap à partir de la population initiale ou la validation croisée, un sous-ensemble de la population ayant servi à construire le modèle.

Les performances de ces modèles en termes de discrimination, de fiabilité et de précision sont indiquées dans le tableau 1. La discrimination des modèles a été évaluée dans 37 des 52 modèles, en mesurant l'aire sous la courbe opérateur receveur. Elle était jugée acceptable pour la moitié des modèles (aire sous la courbe $> 0,7$) ainsi que pour les modèles ayant réalisé une validation externe ; ces valeurs sont comparables à celles des modèles de risque développés pour le cancer du sein et le mélanome (pour mémoire, l'aire sous la courbe du test immunologique varie entre 0,8 et 0,9 selon les études). La figure 1 adaptée de l'article de Usher-Smith *et al.* [21] est une représentation graphique des aires sous la courbe. Les modèles y sont répartis en cinq groupes au sein desquels ils sont classés en fonction du nombre de variables incluses ; les modèles les plus simples se situent dans la partie gauche de chaque groupe. Cette figure montre que la discrimination est faible ou modérée dans les modèles élaborés à partir de données provenant de dossiers médicaux. Dans le deuxième groupe de modèles basé sur des questionnaires auto-remplis, la discrimination ne varie pas significativement en fonction du nombre de variables du modèle. Le troisième groupe de modèles de risque suggère que l'adjonction du dosage de la glycémie et du cholestérol total aux questionnaires peut améliorer la discrimination. Les deux modèles les plus discriminants appartiennent au groupe basé sur des biomarqueurs génétiques développés à partir de petites études cas-témoins (aires sous la courbe : 0,80 et 0,88). Dans le dernier groupe de modèles de risque, l'adjonction d'un questionnaire aux biomarqueurs génétiques ne semble pas améliorer la discrimination du modèle.

L'étalonnage était évalué dans 21 des 52 modèles par le test statistique de Hosmer-Lemeshow ou le test du chi2 avec des valeurs P allant de 0,0003 à 0,94. La sensibilité et la spécificité ont été rapportées pour seulement 7 modèles dont 2 modèles génétiques et 5 modèles de risque de néoplasie colorectale avancée qui avaient des performances variables allant d'une sensibilité élevée (92,4 %) et d'une spécificité faible (13,9 %) dans l'étude de Kaminski *et al.* [40] à une faible sensibilité (40 %) et spécificité élevée (93 %) dans l'étude de Stegeman *et al.* [50]. *L'utilité clinique* de ces modèles a rarement été évaluée.

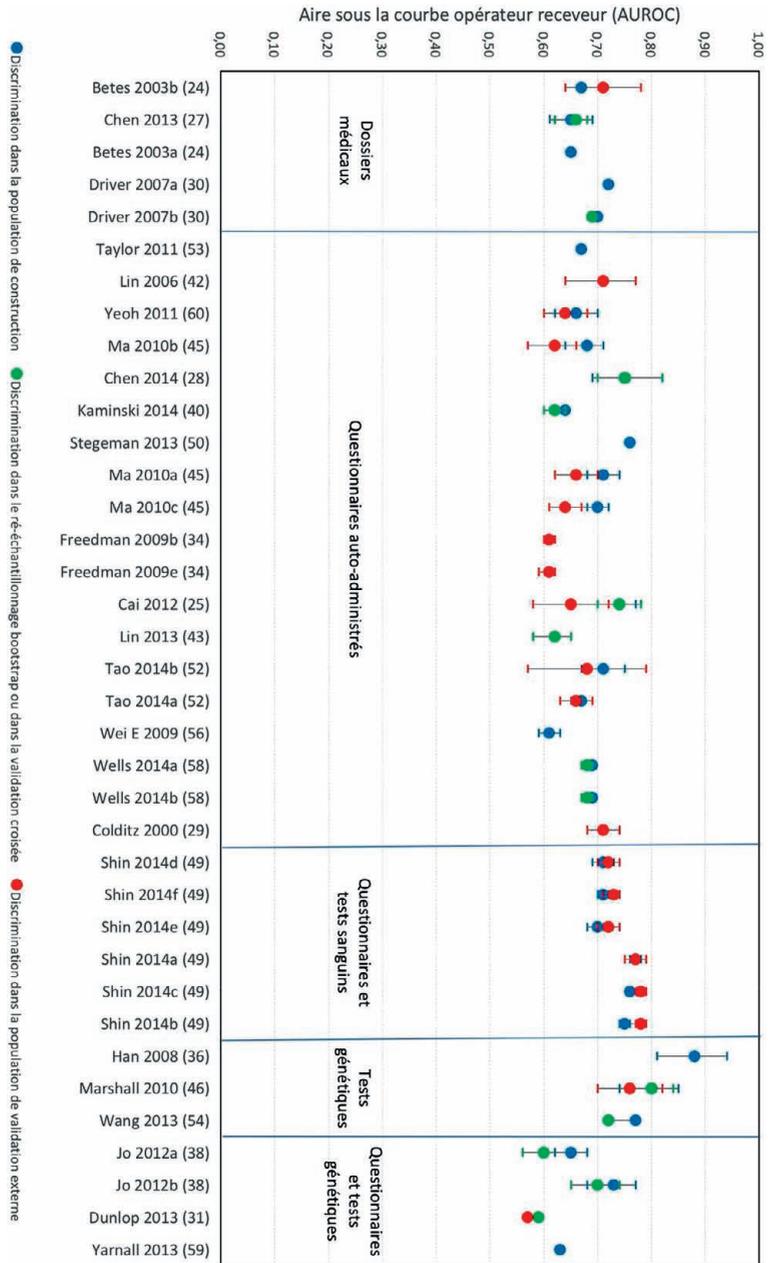


FIGURE 1. Performances relatives des scores de risque classés par nombre et complexité des variables incluses.

PERSPECTIVES

S'ils ne font pas l'objet d'un consensus scientifique et sont encore discutés, l'usage des scores de risque pourrait permettre à terme de mieux stratifier le risque de CCR au sein de la population et d'améliorer les pratiques de prévention en modifiant les modalités du dépistage chez les personnes à risque plus élevé et en les diminuant chez les personnes à risque moindre. Le pouvoir discriminant de la plupart des modèles actuellement disponibles est acceptable. Bien que ce pouvoir discriminant soit beaucoup plus faible que celui des tests immunochimiques fécaux pour les néoplasies colorectales avancées, il a été démontré que la combinaison des facteurs de risque cliniques avec les résultats des tests immunochimiques fécaux pouvait conduire à une meilleure discrimination [51, 62].

Toutefois, le rôle que ces modèles pourraient jouer dans la pratique courante reste à définir. La Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) a récemment proposé l'utilisation du *score de Kaminski* afin d'identifier les sujets présentant un sur-risque de CCR [63]. Ce score a été choisi en raison de sa simplicité d'utilisation et de sa validation sur une population caucasienne. Il correspond à la somme des points (de 0 à 3) affectés aux 5 variables qu'il inclut (âge, antécédents familiaux, sexe, tabac, IMC). La SFED conseille la réalisation d'une coloscopie chez les sujets présentant un sur-risque de CCR défini par un score de Kaminski supérieur ou égal à 5. Dans l'étude de Kaminski *et al.*, ce risque était estimé entre 10-20 %, ce qui le rend comparable à celui des sujets à risque élevé de CCR [40].

Le choix d'un modèle de risque à l'échelle d'un pays nécessite des études de validation dans chaque population d'intérêt. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir les stratégies de mise en œuvre. Cela inclut notamment des études comparatives sur les performances de ces modèles et des études de modélisation sur l'impact et la rentabilité de différentes stratégies de prévention par rapport aux programmes actuels. Avant qu'un modèle de risque ne soit proposé en routine, des essais contrôlés sont nécessaires pour évaluer les conséquences de son application. Une recherche qualitative est également nécessaire pour déterminer la meilleure façon de communiquer les résultats des risques et pour évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de tout programme axé sur l'évaluation des risques.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014 ; 64 : 104-17.
3. Vickers AJ. Prediction models: revolutionary in principle, but do they do more good than harm? *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2951-2.
4. Win AK, Macinnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk prediction models for colorectal cancer: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 ; 21 : 398-410.
5. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, *et al.* Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010 ; 21 : 128-38.
6. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008 ; 27 : 157-72 ; discussion 207-12.
7. Chan AT1, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2029-2043.e10.
8. Crosara Teixeira M, Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Primary prevention of colorectal cancer: myth or reality? *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 15060-9.
9. Arnold M, Razum O, Coebergh JW. Cancer risk diversity in non-western migrants to Europe: An overview of the literature. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 2647-59.
10. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : e457-e471.
11. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention : a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 611-6.
12. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, *et al.* Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 603-13.
13. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 388-95.
14. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008 ; 300 : 2765-78.

15. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 2010 ; 11 : 19-30.
16. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 556-65.
17. Dubé C, Rostom A, Lewin G, *et al.* The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 365-75.
18. Grau MV, Sandler RS, McKeown-Eyssen G, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use after 3 years of aspirin use and colorectal adenoma risk: observational follow-up of a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 267-76.
19. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2011 ; 377 : 31-41.
20. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M5. Colorectal cancer screening: the time to act is now. *BMC Med* 2015 ; 13 : 262.
21. Usher-Smith JA, Walter FM, Emery JD, Win AK, Griffin SJ. Risk prediction models for colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Prev Res* 2016 ; 9 : 13-26.
22. Almurshed KS. Colorectal cancer: case-control study of sociodemographic, lifestyle and anthropometric parameters in Riyadh. *East Mediterr Heal J* 2009 ; 15 : 817-26.
23. Bener A, Moore MA, Ali R, El Ayoubi HR. Impacts of family history and lifestyle habits on colorectal cancer risk: a case-control study in Qatar. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010 ; 11 : 963-8.
24. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, *et al.* Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2648-54.
25. Cai QC, Da Yu E, Xiao Y, *et al.* Derivation and validation of a prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk chinese. *Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : 584-93.
26. Camp NJ, Slattery ML. Classification tree analysis: a statistical tool to investigate risk factor interactions with an example for colon cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 813-23.
27. Chen G, Mao B, Liu Q, Qian J, Liu L. Derivation and validation of a prediction rule for estimating colorectal neoplasm risk in asymptomatic individuals in southern Jiangsu province. *World J Gastroenterol* 2013 ; 21 : 4043-9.

28. Chen G, Mao B, Pan Q, Liu Q, Xu X, Ning Y. Prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk populations in southern Jiangsu Province. *Chin J Cancer Res* 2014 ; 26 : 4-11.
29. Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, *et al.* Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11 : 477-88.
30. Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee I-M, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007 ; 120 : 257-63.
31. Dunlop MG, Tenesa A, Farrington SM, *et al.* Cumulative impact of common genetic variants and other risk factors on colorectal cancer risk in 42 103 individuals. *Gut* 2012 ; 62 : 871-81.
32. Emmons K, Koch-Weser S, Atwood K, Conboy L, Rudd R, Colditz G. A qualitative evaluation of the Harvard cancer risk index. *J Health Commun* 1999 ; 4 : 181-93.
33. Emmons KM, Wong M, Puleo E, Weinstein N, Fletcher R, Colditz G. Tailored computer-based cancer risk communication: correcting colorectal cancer risk perception. *J Health Commun* 9 : 127-41.
34. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, *et al.* Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 686-93.
35. Guesmi F, Zoghalmi A, Sghaier D, Nouira R, Dziri C. Alimentary factors promoting colorectal cancer risk: a prospective epidemiological study. *Tunis Med* 2010 ; 88 : 184-9.
36. Han M, Choong TL, Hong WZ, *et al.* Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 455-60.
37. Hassan C, Pooler BD, Kim DH, Rinaldi A, Repici A, Pickhardt PJ. Computed tomographic colonography for colorectal cancer screening: risk factors for the detection of advanced neoplasia. *Cancer* 2013 ; 119 : 2549-54.
38. Jo J, Nam CM, Sull JW, Yun JE, Kim SY, Lee SJ, *et al.* Prediction of colorectal cancer risk using a genetic risk score: The Korean Cancer Prevention Study-II (KCPS-II). *Genomics Inform* 2012 ; 10 : 175-83.
39. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, *et al.* Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013 ; 24 : 1207-22.
40. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014 ; 63 : 1112-9.

41. Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the Harvard Cancer Risk Index: a prediction tool for individual cancer risk. *J Clin Epidemiol* 2004 ; 57 : 332-40.
42. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, *et al.* Risk stratification for colon neoplasia: screening strategies using colonoscopy and computerized tomographic colonography. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 1011-9.
43. Lin Y, Yu M, Wang S, Chappell R, Imperiale TF. Advanced colorectal neoplasia risk stratification by penalized logistic regression. *Stat Methods Med Res* 2013 ; 0 : 0-15.
44. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Broderick P, Chandler I, Houlston RS. Comprehensive evaluation of the impact of 14 genetic variants on colorectal cancer phenotype and risk. *Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : 1-10.
45. Ma E, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Inoue M. 10-Year risk of colorectal cancer: development and validation of a prediction model in middle-aged Japanese men. *Cancer Epidemiol* 2010 ;34 : 534-41.
46. Marshall KW, Mohr S, El Khebbabi F, *et al.* A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010 ; 126 : 1177-86.
47. Park Y, Freedman AN, Gail MH, *et al.* Validation of a colorectal cancer risk prediction model among white patients age 50 years and older. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 694-8.
48. Schroy PC, Coe AM, Mylvaganam SR, *et al.* The your disease risk index for colorectal cancer is an inaccurate risk stratification tool for advanced colorectal neoplasia at screening colonoscopy. *Cancer Prev Res* 2012 ; 5 : 1044-52.
49. Shin A, Joo J, Yang H-R, *et al.* Risk prediction model for colorectal cancer: national health insurance corporation study, Korea. *PLoS One* 2014 ; 9 : e88079.
50. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, *et al.* Colorectal cancer risk factors in the detection of advanced adenoma and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2013 ; 37 : 278-83.
51. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, *et al.* Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2014 ; 63 : 466-71.
52. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H. Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 478-85.
53. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, *et al.* How well does family history predict who will get colorectal cancer ? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med* 2011 ; 13 : 385-91.

54. Wang HM, Chang TH, Lin FM, *et al.* A new method for post Genome-Wide Association Study (GWAS) analysis of colorectal cancer in Taiwan. *Gene* 2013 ; 518 : 107-13.
55. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, *et al.* Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 433-42.
56. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2009 ; 170 : 863-72.
57. Wei Y-S, Lu J-C, Wang L, Lan P, Zhao H-J, Pan Z-Z, *et al.* Risk factors for sporadic colorectal cancer in southern Chinese. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 2526-30.
58. Wells BJ, Kattan MW, Cooper GS, Jackson L, Koroukian S. Colorectal cancer predicted risk online (CRC-PRO) calculator using data from the multi-ethnic cohort study. *J Am Board Fam Med* 2014 ; 27 : 42-55.
59. Yarnall JM, Crouch DJM, Lewis CM. Incorporating non-genetic risk factors and behavioural modifications into risk prediction models for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2013 ; 37 : 324-9.
60. Yeoh K-G, Ho K-Y, Chiu H-M, *et al.* The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut* 2011 ; 60 : 1236-41.
61. Yip K-T, Das PK, Suria D, Lim C-R, Ng G-H, Liew C-C. A case-controlled validation study of a blood-based seven-gene biomarker panel for colorectal cancer in Malaysia. *J Exp Clin Cancer Res* 2010 ; 29 : 128.
62. Omata F, Shintani A, Isozaki M, Masuda K, Fujita Y, Fukui T. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 23 : 1036-41.
63. Société française d'endoscopie digestive. Prévention du cancer colo-rectal par coloscopie, en dehors du dépistage en population. Consensus et position de la SFED [En ligne]. Paris : SFED ; 2016. http://www.sfed.org/files/files/Coloscopie_prevention.pdf

Blood tests for colorectal cancer screening; are they ready?

Graeme P. Young, Erin L. Symonds

Flinders Centre for Innovation in Cancer, Flinders University, Bedford Park, South Australia.

INTRODUCTION

Screening for colorectal cancer (CRC) will only be effective if the test used has sufficient accuracy for detection and if it is acceptable to the target population. Many studies have sought to discover and evaluate new biomarkers for CRC in an effort to find alternatives to faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Biomarkers for screening have been sought principally in blood (plasma, serum and particulate components), saliva, urine and faeces. It has been observed that 95% of screening age individuals are familiar with provision of blood for clinical reasons and prefer blood to other bodily fluids as the test specimen [1]. So, it is often suggested that blood tests have the potential to further improve screening program outcomes through better acceptance than faecal tests.

Previously, we reviewed the literature addressing blood-based biomarkers for early detection in screening [2]. Here we briefly review the current status, including several advances since that time.

EVALUATION OF NEW SCREENING TESTS

For *diagnostic* tests while it is essential that accuracy (i.e. sensitivity and specificity) is established, for *screening* tests more evidence is demanded, with safety, acceptability, feasibility and cost-effectiveness also required to justify adoption for mass screening. To ensure that a test is adopted in practice, it is important to undertake a phased evaluation [3]. The initial phases ensure that test accuracy is sufficient to

justify more extensive evaluation of the new method in a screening context. The subsequent phases [3, 4] address evaluation of the biomarker in a typical screening target population, including ascertainment of test positivity rates and willingness to participate, and relativity to a proven and accepted screening test.

For simplicity and the purpose of describing what has been achieved with blood-based biomarkers, we use the following four phases of evaluation [3]:

1. Determine if the test detects established CRC – simple retrospective study
2. Determine if the test detects early CRC and advanced adenomas before it becomes clinically apparent - larger prospective studies
3. Assessment of the test in a single round of a screening setting
4. Assessment of the test within a structured screening program over multiple rounds

For the development and initial application of any new CRC screening test it is important to compare its performance to another non-invasive screening test technology where there is already evidence of benefit [3, 5, 6]. The effectiveness of the guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT) provides the *minimum* standard to be achieved by a new test but now, the preferred standard is a fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). It is not essential to proceed to RCTs with mortality from and/or incidence of CRC as endpoints.

CURRENT SCREENING TESTS

Randomized controlled trials (RCTs) in the general population have shown that early detection by screening, such as with FOBT or flexible sigmoidoscopy, reduces mortality and may also reduce incidence [7-11]. There is a mortality reduction of 15-35% when screening with the gFOBT Hemoccult. But such have been largely replaced by the FIT as FIT have better sensitivity [12-14]. Mortality reduction is achieved through early CRC detection, with participation with FIT detecting CRC at an earlier and more treatable stage, compared to cancer detected outside of screening [15].

The mortality reduction achieved in these trials is, however, hindered by limitations in test accuracy (sensitivity) and/or population uptake (willingness to participate). If screening is to achieve its full potential in reducing the population burden of CRC, we must respond to the challenges inherent in improving accuracy and participation, with improvement of participation just as important as improvement of accuracy.

Colonoscopy is the most sensitive test for early detection. However, poor uptake of this test may be explained by its invasive nature, high cost, availability, inconvenience and risks of adverse events such as perforation. Whereas poor participation

with FOBT may be explained through dislike of fecal sampling, and contraindication due to non-neoplastic gastrointestinal bleeding conditions (e.g. hemorrhoids), that can interfere with FIT results. A blood sample-based test might overcome some of the behavioral barriers inherent with colonoscopy and fecal testing [1, 16].

NEW BIOMARKERS

In order for a biomarker to be suitable for screening purposes, it needs to be able to detect curable CRC and important pre-invasive lesions (specifically advanced adenomas), have a low false positive rate with specificity of more than 90% to avoid unnecessary colonoscopy, and have undergone a phased evaluation compared to an existing test as outlined above. While many biomarkers have been assessed [2], very few are demonstrated to be appropriate for population screening.

It is now clear that many cancer-related molecular markers can be present in blood [2]. These biomarkers may be tumour-derived or tumour-dependent, and may be central to pathogenesis, a by-product of genomic instability or an epiphenomenon reflecting reaction to the tumour [17]. A variety of protein, DNA, epigenetic, mRNA and miRNA biomarkers have now been documented in blood of patients diagnosed with a range of cancers, including CRC [17, 18].

A review in 2015 indicated that there were 148 biomarkers or panels of markers comprising 24 mRNA, 23 microRNA, 1 DNA mutation, 8 DNA, 25 methylated DNA, and 67 proteins under consideration [2]. To simplify and update this information, Table 1 provides an update on performance data for selected biomarkers that are progressing through the phases.

RNA markers

Both mRNA and microRNA (miRNAs) have been studied [17, 19]. miRNA markers, especially panels of such, seem likely to be the most informative but none has yet progressed successfully through phase 2 evaluation to the screening context. miRNAs that should be evaluated further include miR-21, miR-23 and miR-1246 with current sensitivities reported at 82.8%, 92% and 95.5%, and with specificities of 90.6% [20], 100% [21], 91% [21]. In addition, miR-21 is reported to show reasonable detection of advanced adenoma (sensitivity = 76.8%, specificity = 81.1% [20]).

DNA markers

It is now well-established that cancer shed DNA into the circulation where most of it is found as circulating cell-free DNA. The blood of cancer cases contains higher

concentrations of DNA than the blood of healthy individuals [22]. This circulating tumour-derived DNA (ctDNA) is proving to be of great interest both in terms of cancer detection in a generic sense but also in characterisation of an individual's tumours (so-called liquid biopsy).

ctDNA tests can target genomic defects. Mutations in *KRAS* have been investigated however, it has been shown that *KRAS* alone is a poor blood biomarker, even if the tissue is positive for the mutations (Table 1) [23]. More extensive panels of ctDNA genomic markers are showing promise for characterising an individual's cancer following initial treatment [24] but such have not been evaluated with a view to application to screening.

Dysfunctional regulation of gene methylation plays an important role in oncogenesis; promoter hypermethylation is associated with silencing of gene expression [25-28]. Studies investigating the use of aberrantly methylated ctDNA biomarkers show the greatest promise at present for use in screening.

Methylated Septin9 (*SEPT9*) is the most assessed blood biomarker of this class. It has been compared to other screening tests (FIT and the stool DNA test), with a recent prospective study in subjects being screened for colorectal cancer by colonoscopy (in effect, a phase 3 study but not with an intention to screen element), demonstrating a sensitivity of 48% for CRC with a specificity of 91% (Table 1) [25].

Similar test performance has been found for the methylated panel of *BCAT1* and *IKZF1* [29] when assessed in phase 1 and phase 2 studies (Table 1). This panel, termed ColveraTM, shows a sensitivity for cancer comparable to that of FIT but it is a poor test for advanced adenomas and probably not as good as FIT for stage I CRC [30]. Even though adenoma tissue have been shown to be positive for these three markers (*SEPT9*, *BCAT1* and *IKZF1*) [27], appearance of the methylated DNA in blood does not provide a sensitive test for advanced adenomas. *SEPT9* test has not been directly compared to Colvera.

Further improvements of these tests (or inclusion of additional methylation DNA biomarkers) with improved detection of stage I cancers and advanced adenomas would be desirable for population screening purposes. Nonetheless, *SEPT9* performance has been considered acceptable for screening, and it is currently commercially available [31]. Colvera is also commercially available in the USA.

Methylated DNA biomarkers, and other blood-based biomarkers, have the potential for less false positive results compared to that found with population screening using FOBT. As FOBT depend on bleeding from neoplasia, any other condition that causes gastrointestinal bleeding might trigger a positive test. This is a significant issue as almost 50% of people older than 50y experience overt rectal bleeding from symptomatic hemorrhoids [32] and the incidence of these conditions rises with age. To avoid the high likelihood of false positive FOBT results and unnecessary

TABLE 1. Selected biomarkers detectable in blood that have advanced to phase 2 or 3 of evaluation for CRC screening. A more complete list can be found [2]

Biomarker	Sensitivity/Specificity for adenoma	Sensitivity/specificity/AUC for early stage CRC	Sensitivity/specificity/AUC for all CRC	Comparison to established test?	Study details
KRAS exon 2 mutations	Sensitivity = 16% Specificity = 100% (for adenomas with high grade dysplasia)	Not stated	Sensitivity = 8% Specificity = 100%	N/A	170 FOBT positive patients undergoing colonoscopy. 12 CRC, 22 advanced adenoma with high grade dysplasia, 63 without lesions [23]
Bmi-1 mRNA	Sensitivity = 78.3% Specificity = 82.8% (for advanced adenoma)	Not stated but levels increase with stage	Sensitivity = 72.2% Specificity = 94.9%	CEA protein	500 patients undergoing colonoscopy. 158 CRC and 313 non-CRC (23 advanced adenoma) [3-5]

TABLE 1 (continued)

Biomarker	Sensitivity/Specificity for adenoma	Sensitivity/specificity/AUC for early stage CRC	Sensitivity/specificity/AUC for all CRC	Comparison to established test?	Study details
Methylated Septing	(1) Sensitivity = 11.2% Specificity = 90.9% (for advanced adenoma)	(1) Stage I sensitivity = 35.0% Stage II sensitivity = 63.0% Stage I-II sensitivity = 44.7%	(1) Sensitivity = 48.2%, Specificity = 91.5%	(1) N/A	(1) 1,516 asymptomatic people undergoing colonoscopy. 53 CRC, 314 advanced adenomas, 938 without disease [25]
	(2) Not stated	(2) Stage I sensitivity = 61.5% Stage II sensitivity = 80.0% Stage I-II sensitivity = 69.6%	(2) Sensitivity = 73.3%, Specificity = 81.5%	(2) FIT	(2) 102 known CRC cases; and 199 undergoing screening colonoscopy. 104 CRC, 26 advanced adenoma, 94 without evidence of disease [6]
	(3) Sensitivity = 22% Specificity = 78.8% (for advanced adenoma)	(3) Stage I-III sensitivity = 64%	(3) Sensitivity = 68% Specificity = 78.8%	(3) N/A	(3) 1544 undergoing colonoscopy. 44 CRC, 621 advanced adenoma, 444 without evidence of disease [36]

TABLE 1 (continued)

Biomarker	Sensitivity/Specificity for adenoma	Sensitivity/specificity/AUC for early stage CRC	Sensitivity/specificity/AUC for all CRC	Comparison to established test?	Study details
Methylated <i>BCAT1</i> and <i>IKZF1</i>	Sensitivity = 9% Specificity = 94% (for advanced adenoma)	Stage I sensitivity = 38% Stage II sensitivity = 69% Stage I-II sensitivity = 56%	Sensitivity = 66% Specificity = 94%	N/A	2,105 people undergoing colonoscopy for any purpose. 129 CRC, 338 advanced adenoma, 450 without evidence of disease [29]
Gastrointestinal tract acid-446 (GTA-446) protein	Sensitivity = 53.3% (for adenomas with high grade dysplasia)	Stage 0/I sensitivity = 76.7% Stage II sensitivity = 100% Stage 0-II sensitivity = 86.5%	Sensitivity = 86% Specificity = 53.7%	N/A	4,923 people undergoing colonoscopy. 98 CRC, 108 adenomas with high grade dysplasia, 482 non-neoplastic; and 964 reference population [37]
Panel: CEA, CYFRA 21-1, ferritin, osteopontin (OPN), anti-p53, and seprase protein	Sensitivity = 22.7% (for advanced adenoma)	Stage I sensitivity = 44.0% Stage II sensitivity = 75.4% Stage 0-III sensitivity = 64.6%	Sensitivity = 69.6% Specificity = 95%	CEA protein	1,027 people undergoing colonoscopy or surgery. 301 CRC patients, 143 advanced adenoma, 266 without evidence of disease [38]

colonoscopy, screening with faecal testing is contraindicated for people with benign bleeding conditions, which is a substantial proportion of the community. Fortunately, a recent study indicates that the specificity of the *BCAT1/IKZF1* (Colvera) blood test is not compromised in people that have overt rectal bleeding in the same way that FIT tests are [30].

Protein markers

Protein biomarkers, including glycoproteins, antibodies, cytokines and angiogenesis factors have been assessed for CRC detection for many years [33]. CEA remains a poor marker for early disease [34]) and is, therefore, not suitable for screening or as a comparator by which to judge new biomarkers.

A number of protein biomarkers are showing promise and these have been reviewed [2]. None has yet emerged as being ready for evaluation in the screening context and it seems likely that they might need to be incorporated into marker panels. Technology is also changing and proteomics utilising mass spectrometry also may hold promise for future screening tools.

LIMITATIONS WITH STUDIES

To date, there is no information available on how frequently any of these blood tests need to be undertaken in screening subjects. Further work also needs to be done to look into the management of “false positive” results as well as other considerations such as laboratory challenges in automation and quality control. In addition, new screening tests might detect a different neoplasia-dependent biology, and as a consequence, the value of treatment and benefit to survival might not be the same.

BIOMARKER PERFORMANCE AND PARTICIPATION

It is difficult to reach firm conclusions about the adequacy of blood tests for use in screening.

Of the biomarkers that have clearly progressed beyond phase 1 evaluation, it can be concluded that *SEPT9* has better sensitivity for CRC than the original gFOBT although it may not be quite as sensitive as FIT for CRC. Two markers in the same family, methylated *BCAT1* and *IKZ1* (Colvera), have progressed into phase 3 evaluation and indications are that their sensitivity for cancer is at least comparable to that of *SEPT9* [29, 30] and certainly better than gFOBT. From the studies undertaken with these three markers to this point, it seems clear, however, that none of these markers matches the sensitivity of FIT for advanced adenomas.

Finally, it needs to be emphasised that the detection of target lesions in the screening program is the product of test acceptability and accuracy [14]. Therefore, if a participatory advantage for a blood biomarker bears out in practice in intention to screen studies, this might counter-balance any perceived disadvantages with adenoma detection. Studies are currently underway to test this.

Behavioural studies are crucial because it cannot be assumed, without evidence, that blood tests will be more readily accepted than the current fecal sampling approaches. Even if a blood test was found to increase screening participation and adherence, to enable its inclusion within a mass program it must be proven to be a cost-effective strategy, as cost of molecular markers could exceed 10 times the cost of fecal testing [39]. Cost effectiveness modelling for the *SEPT9* blood test suggests that an additional screening uptake of 10% is cost effective as it results in reductions in CRC incidence and mortality at a reasonable cost [40].

In conclusion, blood-based biomarkers of colorectal neoplasia have the potential to improve the effectiveness of screening programs for CRC through increased population participation. However, until full evaluation in screening subjects is undertaken on an intention-to-screen basis that includes assessment of accuracy and detection relative to proven screening tests, it is not possible to recommend that they replace gFOBT or FIT at this point. The biomarker family most thoroughly evaluated at this point is the methylated DNA markers, specifically *SEPT9*, *BCAT1* and *IKZ1*. But these lack sensitivity for advanced adenomas and seem less than optimal for stage I CRC, although technological developments might overcome this.

Summary

A blood test might circumvent barriers to screening for CRC. Review of the literature shows that many potentially valuable markers have been described and new blood-markers continue to be discovered, comprising RNA, DNA and protein. DNA-based markers have been the best evaluated to date and are not subject to the same specificity problems as fecal immunochemical tests (FIT) for haemoglobin. Unfortunately, as a class the aberrantly methylated markers (the best studied so far) have relatively poorer sensitivity for stage I CRC and adenomas. Few markers of any type have been taken beyond the initial discovery stage and very few have been assessed in the screening context relative to proven screening tests such as FIT and colonoscopy. Blood tests are not ready to replace FIT and before they can be used in large-scale public health screening programs it must be demonstrated that they have adequate accuracy for targeted neoplastic lesions in the screening environment (namely early cancers and advanced adenomas), and their relative performance and acceptability to existing proven tests.

REFERENCES

1. Osborne J, *et al.* Sample preference for colorectal cancer screening tests: Blood or stool? *OJPM* 2012; 2: 326-31.
2. Symonds EL, Young GP. Blood tests for colorectal cancer screening in the standard risk population. *Curr Colorec Cancer Rep* 2015: p. doi 10.1007/s11888-015-0293-2.
3. Young GP, *et al.* Recommendations for a step-wise comparative approach to the evaluation of new screening tests for colorectal cancer. *Cancer* 2016; 122(6): 826-39.
4. Pepe MS, *et al.* Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(14): 1054-61.
5. Imperiale TF, *et al.* Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370(14): p. 1287-97.
6. Johnson DA, *et al.* Plasma Septin9 versus Fecal Immunochemical Testing for Colorectal Cancer Screening: A Prospective Multicenter Study. *PLoS One* 2014; 9(6): p. e98238.
7. Hardcastle JD, *et al.* Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040): 1472-7.
8. Holme O, *et al.* Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(6): 606-15.
9. Kronborg O., *et al.* Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348(9040): 1467-71.
10. Mandel JS, *et al.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19): 1365-71.
11. Elmunzer BJ, *et al.* Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9(12): p. e1001352.
12. Allison JE, *et al.* Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1462-70.
13. Smith A, *et al.* Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107: 2152-9.
14. Young GP, *et al.* Advances in Fecal Occult Blood Tests: The FIT Revolution. *Dig Dis Sci* 2014.

15. Cole SR, *et al.* Shift to earlier stage at diagnosis as a consequence of the National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust* 2013; 198(6): 327-30.
16. Adler A, *et al.* Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 183.
17. Silva JM, *et al.* Detection of epithelial tumour RNA in the plasma of colon cancer patients is associated with advanced stages and circulating tumour cells. *Gut* 2002; 50(4): 530-4.
18. Bosch LJ, *et al.* Molecular tests for colorectal cancer screening. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10(1): 8-23.
19. Ng EK, *et al.* Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58(10): 1375-81.
20. Toiyama Y, *et al.* Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(12): 849-59.
21. Ogata-Kawata H, *et al.* Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One* 2014; 9(4): e92921.
22. Stroun M, *et al.* Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(6): 707-12.
23. Perrone F, *et al.* Circulating free DNA in a screening program for early colorectal cancer detection. *Tumori* 2014; 100(2): 115-21.
24. Tie J, *et al.* Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1715-22.
25. Church TR, *et al.* Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; 63(2): 317-25.
26. Frigola J, *et al.* Epigenetic remodeling in colorectal cancer results in coordinate gene suppression across an entire chromosome band. *Nat Genet* 2006; 38 (5): 540-9.
27. Mitchell SM, *et al.* A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14(54): doi: 10.1186/1471-2407-14-54.
28. Pedersen SK, *et al.* Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2015; 15: 654.
29. Pedersen S, *et al.* Evaluation of an assay for methylated 1 BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2015. **In press.**
30. Symonds EL, *et al.* A Blood Test for Methylated BCAT1 and IKZF1 vs. a Fecal Immunochemical Test for Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e137.
31. Phalguni A, *et al.* Tests detecting biomarkers for screening of colorectal cancer: What is on the horizon? *GMS Health Technol Assess* 2015; 11: Doc01.

32. Fox A, Tietze PH, Ramakrishnan K. Anorectal conditions: hemorrhoids. *FP Essent* 2014; 419: 11-9.
33. Thomson DM, *et al.* The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969; 64(1): 161-7.
34. Nishiumi S, *et al.* A novel serum metabolomics-based diagnostic approach for colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7(7): e40459.
35. Zhang X, *et al.* Direct serum assay for cell-free bmi-1 mRNA and its potential diagnostic and prognostic value for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(5): 1225-33.
36. Potter NT, *et al.* Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem* 2014; 60(9): 1183-91.
37. Ritchie SA, *et al.* Low-serum GTA-446 anti-inflammatory fatty acid levels as a new risk factor for colon cancer. *Int J Cancer* 2013; 132(2): 355-62.
38. Wild N, *et al.* A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(24): 6111-21.
39. Ahmed FE, *et al.* Diagnostic microRNA markers to screen for sporadic human colon cancer in blood. *Cancer Genomics Proteomics* 2012; 9 (4): 179-92.
40. Ladabaum U, *et al.* Colorectal cancer screening with blood-based biomarkers: cost-effectiveness of methylated septin 9 DNA versus current strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(9): 1567-76.

Facteurs nutritionnels et cancer colorectal : alimentation, activité physique, obésité, diabète

Mélanie Deschasaux^{1,2}, Paule Latino-Martel^{1,2}, Mathilde Touvier^{1,2}

¹ Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre de Recherche en Statistiques et Épidémiologie Sorbonne Paris Cité (CRESS), U1153 Inserm, U1125 Inra, Cnam, Universités Paris 13, 5 et 7, Sorbonne Paris Cité.

² Réseau National Alimentation Cancer Recherche (réseau NACRe).

INTRODUCTION

De la pertinence d'une prévention nutritionnelle du cancer colorectal

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus étroitement liés à la nutrition, ce qui s'explique notamment par l'interaction entre aliments consommés et côlon-rectum lors de la digestion. On entend par nutrition les aliments consommés mais aussi plus largement la composition corporelle et l'activité physique. La nutrition est un levier d'intérêt pour la prévention des cancers, étant un facteur modifiable sur lequel il est possible d'agir au niveau individuel et collectif. Des estimations produites par le World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) suggèrent en particulier que 45 % des cas de cancers colorectaux (estimations pour le Royaume-Uni) seraient attribuables à des facteurs nutritionnels et pourraient ainsi être évités [1].

De l'évaluation des relations entre facteurs nutritionnels et cancer

L'étude des liens entre facteurs nutritionnels et cancer se fait principalement à travers des études épidémiologiques d'observation. Ces études portent sur un grand

nombre de personnes suivies pendant plusieurs années pour lesquelles sont collectées des informations sur le mode de vie, en particulier l'alimentation, et sur l'état de santé. Les informations portant sur les facteurs nutritionnels d'intérêt sont mises en relation avec l'apparition ou non d'un cancer à l'issue des années de suivi. Des expertises internationales (ex : WCRF/AICR [2], Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC-IARC) [3]) ou nationales (ex : Institut National du Cancer en France (INCa) [4, 5]) font régulièrement le bilan des résultats obtenus dans les différentes études épidémiologiques (synthèses bibliographiques, méta-analyses) et évaluent leur cohérence et leur plausibilité en les comparant à ceux d'études expérimentales. Ce processus aboutit à l'attribution d'un « niveau de preuve » pour chaque association.

Dans ce chapitre nous allons parcourir les différents facteurs nutritionnels pour lesquels les données scientifiques existantes supportent une implication dans le développement du cancer colorectal.

FACTEURS NUTRITIONNELS ET AUGMENTATION DE RISQUE DE CANCER COLORECTAL

Charcuteries et viandes rouges

Les études scientifiques disponibles sont globalement cohérentes, montrant que la consommation de charcuteries (viandes conservées par fumaison, séchage et/ou salage : jambon, saucisses, etc.) est associée de manière **convaincante** à une augmentation du risque de cancer colorectal [2, 4, 5], avec une augmentation de risque de 16 % pour chaque portion de 50 g/jour consommée [2]. La consommation de viandes rouges (viandes hors volailles : bœuf, porc, veau, agneau, cheval, etc.) est quant à elle associée de manière **probable** à une augmentation de risque de cancer colorectal. Selon la dernière étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA3), les Français consommateurs de charcuteries en consomment en moyenne 40,9 g/jour quand les consommateurs de viandes rouges en consomment en moyenne 69,2 g/jour [6]. Les charcuteries et viandes rouges sont classées respectivement comme agents cancérigènes (groupe 1) et probablement cancérigènes (groupe 2A) pour l'homme par le CIRC-IARC [3]. Dix pour cent des cas de cancers colorectaux seraient par ailleurs attribuables à la consommation de charcuteries et 5 % à la consommation de viandes rouges (WCRF/AICR, Royaume-Uni) [1].

L'effet cancérigène des charcuteries et viandes rouges pourrait être lié à une combinaison de mécanismes impliquant : les composés générés par la peroxydation des lipides favorisée par l'excès de fer héminique, les composés N-nitrosés (NOC)

résultant de la présence de fer héminique et de nitrites et nitrates (utilisés dans les procédés de fabrication des charcuteries), les amines hétérocycliques (AHC) et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) générés au cours de cuissons à haute température [7-13].

Boissons alcoolisées

Les boissons alcoolisées sont également classées comme cancérogènes (groupe 1, CIRC-IARC) [3]. Leur consommation est associée de manière **convaincante** à une augmentation de risque de cancer colorectal [2, 4, 5], avec une augmentation de 7 % par dose de 10 g/jour d'alcool pur, équivalent à un verre standard. L'augmentation de risque est particulièrement observée à partir de 30 g/jour d'alcool [2]. En France, la consommation moyenne de boissons alcoolisées chez les consommateurs s'élève à 22,75 g/jour (soit environ 23 cl)[6]. La consommation d'alcool serait responsable de 7 % des cas de cancers colorectaux (WCRF/AICR, Royaume-Uni) [1].

L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées conduit à la formation de composés génotoxiques et carcinogènes comme l'acétaldéhyde ou les espèces réactives de l'oxygène. L'alcool joue également un rôle de solvant et peut ainsi favoriser l'action d'autres composés, tels que les composés cancérogènes du tabac. Enfin, la consommation chronique d'alcool peut conduire à des déficits en folates, impliqués dans la stabilité de l'ADN, pouvant conduire au développement de tumeurs colorectales [14-17].

Surcharge pondérale

La surcharge pondérale est associée de manière **convaincante** à une augmentation du risque de cancer colorectal [2, 4, 5]. On observe notamment une augmentation de risque de 5 % par tranche d'IMC¹ de 5 kg/m², en particulier quand l'IMC est supérieur à 27 kg/m², et une augmentation de risque de 2 % pour chaque augmentation de 10 cm de tour de taille ou de 0,1 point de ratio tour de taille/tour de hanche [2]. En France, respectivement 14 % et 7 % des cas de cancers du côlon et du rectum seraient ainsi attribuables à une surcharge pondérale (IMC) [18].

La surcharge pondérale est associée à des concentrations élevées d'insuline ainsi qu'à un état d'inflammation systémique à bas bruit, propices au développement de tumeurs : stimulation de la croissance et de la prolifération cellulaire (notamment

¹ IMC, indice de masse corporelle. Un IMC ≥ 25 kg/m² définit le surpoids et un IMC ≥ 30 kg/m² l'obésité.

via la production d'IGF-1), limitation de l'apoptose, stress oxydant favorisant l'altération de l'ADN [19-21].

Diabète

Le diabète s'accompagne d'un état de résistance à l'insuline, d'hyperinsulinisme et d'hyperglycémie qui pourrait favoriser le développement d'un cancer, à travers notamment des phénomènes d'inflammation et une stimulation de la prolifération cellulaire [22, 23]. Ces hypothèses mécanistiques ont été validées par une revue de la littérature de 2015 concluant que les individus atteints de diabète de type II présentaient un risque augmenté de 27 % vis-à-vis du développement d'un cancer colorectal [24, 25].

FACTEURS NUTRITIONNELS ET DIMINUTION DE RISQUE DE CANCER COLORECTAL

Activité physique

L'activité physique est associée de manière **convaincante** à une diminution du risque de cancer du côlon [2, 4, 5], avec 12 % des cas de cancers du côlon qui seraient liés à un manque d'activité physique (WCRF/AICR, Royaume-Uni) [1]. L'activité physique totale comprend tout mouvement produisant une dépense énergétique supérieure à la dépense de repos et peut être liée aux loisirs, à l'activité professionnelle et aux transports [4, 5]. En France, il est recommandé de pratiquer au moins 30 min d'activité physique d'intensité modérée à élevée (équivalant à la marche rapide) au moins 5 jours/semaine, tout en limitant la sédentarité (dépense énergétique proche de celle au repos) [26].

L'activité physique permettrait de limiter la surcharge pondérale, mais aussi de favoriser la digestion et le transit intestinal, réduisant ainsi le temps de contact entre composés carcinogènes et muqueuse intestinale [4, 27].

Fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des molécules glucidiques complexes d'origine végétale. La consommation de fibres alimentaires (contenues dans les produits céréaliers, fruits et légumes ou encore légumineuses et fruits secs) est associée de manière **probable** à une diminution de risque de cancer colorectal [2]. Douze pour cent des cas de cancers colorectaux seraient notamment liés à une consommation insuffisante de fibres [1]. Les Français consomment en moyenne 19,6 g/jour de fibres, pour des apports recommandés de 30 g/jour par l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) [6].

Si les fibres alimentaires sont indigestibles par l'homme, elles sont utilisées et fermentées par le microbiote intestinal (ensemble des microorganismes résidant au niveau du côlon), produisant ainsi des acides gras à chaîne courte, dont le butyrate, aux propriétés antiprolifératives et anti-inflammatoires. La consommation de fibres est un facteur clé de la diversité du microbiote intestinal et du maintien de la fonction « barrière » permettant de limiter l'inflammation [28, 29]. Une action mécanique des fibres permet en outre de réduire le contact entre composés carcinogènes et épithélium colique : fixation des composés et élimination, dilution par augmentation du volume des selles, réduction du temps de transit intestinal. Enfin, la consommation de fibres permettrait de réduire l'hyperinsulinisme, favorisant la prolifération cellulaire et le développement tumoral [30-32].

Céréales complètes

La consommation de produits à base de céréales complètes (céréales comprenant son et germe) est associée de manière **probable** à une diminution du risque de cancer colorectal, avec une diminution de 17 % par tranche de 90 g/jour de produits consommés [2]. En France, la consommation moyenne de produits à base de céréales complètes chez les consommateurs (pain complet : 16 %, pâtes, riz, blé ou autres céréales complètes : 3,4 %) est de 86,6 g/jour [6].

Les produits à base de céréales complètes contiennent des fibres alimentaires mais également de nombreux autres composés pouvant exercer un effet bénéfique vis-à-vis du risque de cancer colorectal, notamment à travers des propriétés antioxydantes : vitamine E, minéraux (sélénium, cuivre, zinc), composés phénoliques (lignanes), phytoestrogènes [32, 33].

Produits laitiers

La consommation de produits laitiers (lait, yaourts et fromages blancs, fromages, etc.) est associée de manière **probable** à une diminution de risque de cancer colorectal [2, 4, 5], avec une diminution de risque de 13 % associée à chaque augmentation de 400 g/jour de produits laitiers [2]. En France, les consommateurs de produits laitiers en ingèrent en moyenne 322,6 g/jour [6].

Les produits laitiers sont une source alimentaire importante de calcium, ils contribuent en effet à 38 % des apports en calcium chez les adultes en France [6]. Le calcium contribuerait à diminuer le risque de cancer colorectal à travers différents mécanismes : anti-prolifération, pro-différenciation et pro-apoptose cellulaire, neutralisation des acides biliaires et acides gras libres délétères pour le côlon-rectum, moindre mutation du gène K-ras impliqué dans plusieurs cancers [34-38]. De fait, les apports alimentaires en calcium sont associés à une diminution du risque de cancer colorectal (6 %

par tranche de 200 mg/jour) et une association **probable** est proposée par le WCRF/AICR pour la prise de compléments alimentaires à base de calcium [2].

Au-delà du calcium, les produits laitiers contiennent aussi d'autres éléments qui pourraient être impliqués dans la prévention des tumeurs colorectales : bactéries lactiques, lactoferrine, vitamine D (principalement dans les produits laitiers enrichis), acides gras conjugués de l'acide linoléique (CLA), acide butyrique. Enfin la caséine et le lactose contenus dans le lait augmentent la biodisponibilité du calcium [39-43].

DES FACTEURS NUTRITIONNELS POUR LESQUELS ON NE PEUT CONCLURE À L'HEURE ACTUELLE

Les données scientifiques actuelles concernant la relation entre le risque de cancer colorectal et les facteurs nutritionnels suivants restent limitées et permettent uniquement de suggérer une association : diminution de risque – poisson, vitamine D, vitamine C (apports alimentaires), compléments alimentaires multivitaminés ; augmentation de risque – faible consommation de fruits et légumes (< 300 g/jour) [2].

Pour de nombreux autres facteurs nutritionnels étudiés en lien avec le risque de développer un cancer colorectal, les données disponibles à l'heure actuelle (insuffisantes, contradictoires) ne permettent pas de conclure [2].

FACTEURS NUTRITIONNELS ET CANCER COLORECTAL HÉRITÉ/FAMILIAL

Si la pertinence d'une prévention nutritionnelle des cancers colorectaux dits familiaux, liés à des susceptibilités génétiques, paraît moindre au premier abord, une récente revue et analyse de la littérature a néanmoins permis de montrer que la combinaison de facteurs de risque nutritionnels (consommation d'alcool et de viandes rouges/charcuteries, surcharge pondérale, mode de vie peu sain) et d'antécédents familiaux de cancer colorectal conduisait à une augmentation significative du risque de cancer colorectal, soulignant ainsi le rôle important de la nutrition dans la prévention du cancer colorectal pour tous les individus [44].

CONCLUSIONS

Différents facteurs nutritionnels sont associés au développement du cancer colorectal. Les associations les plus établies à partir des données scientifiques actuelles concernent, pour les facteurs délétères, la surcharge pondérale, les charcuteries et viandes rouges, les boissons alcoolisées, et le diabète, et pour les facteurs protecteurs,

l'activité physique, les fibres alimentaires, les céréales complètes, les produits laitiers et les compléments alimentaires en calcium. Il est important que ces connaissances validées soient relayées auprès du public, notamment à l'occasion des campagnes de dépistage du cancer colorectal. Il convient néanmoins de rappeler qu'aucun aliment n'est impliqué seul dans le développement du cancer colorectal et que toute prévention nutritionnelle résulte avant tout d'un équilibre alimentaire privilégiant la consommation d'aliments favorables et limitant la consommation d'aliments moins favorables à la santé, accompagné d'une vigilance vis-à-vis du surpoids et de l'obésité et d'une pratique d'activité physique régulière, tout en limitant la sédentarité.

Liens d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. WCRF/AICR. Cancer preventability estimates for food, nutrition, body fatness, and physical activity. WCRF/AICR 2017. URL : <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability-estimates/cancer-preventability-estimates-diet-nutrition>
2. WCRF/AICR. Systematic Literature Review – Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. 2017. Washington, DC : AICR.
3. WHO/IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Agents classified by the IARC Monographs 1-120. International Agency for Research on Cancer 2017. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
4. INCa. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données. 2015. INCa. collection État des lieux et des connaissances.
5. Latino-Martel P, Cottet V, Druesne-Pecollo N, *et al.* Alcoholic beverages, obesity, physical activity and other nutritional factors, and cancer risk: a review of the evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 ; 99 [308] : 323.
6. Anses. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3). 2017.
7. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 ; 4(2) : 177-84.
8. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, *et al.* A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Res* 2015 ; 75 (5) : 870-9.

9. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, *et al.* Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 (16) : 1599-600.
10. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res* 2003 ; 63 (10) : 2358-60.
11. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004 ; 44 (1) : 44-55.
12. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, *et al.* A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk : an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010 ; 70 (6) : 2406-14.
13. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer* 2008 ; 60 (2) : 131-44.
14. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006 ; 65 (3) : 278-90.
15. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 (2) : 149-56.
16. IARC. Consumption of alcoholic beverages. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012 ; 100 : 373-499.
17. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 (8) : 599-612.
18. Arnold M, Touillaud M, Dossus L, *et al.* Cancers in France in 2015 attributable to high body mass index. *Cancer Epidemiol* 2017 ; 52 : 15-9.
19. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer : epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 (8) : 579-91.
20. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, *et al.* Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007 ; 121 (2) : 368-76.
21. Murphy N, Cross AJ, Abubakar M, *et al.* A Nested Case-Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS Med* 2016 ; 13 (4) : e1001988.
22. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, *et al.* Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012 ; 2012 :789174.
23. Piper MS, Saad RJ. Diabetes Mellitus and the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017 ; 15(4) :460-474.
24. Jiang Y, Ben Q, Shen H, *et al.* Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011 ; 26(11) :863-876.

25. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015 ; 350 :g7607.
26. Anses. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'« Actualisation des repères du PNNS : Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité », 23-12-2015.
27. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil* 2012 ; 18(1) :64-69.
28. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, *et al.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013 ; 500 (7464) : 585-8.
29. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, *et al.* Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016 ; 529 (7585) : 212-5.
30. Moore MA, Park CB, Tsuda H. Soluble and insoluble fiber influences on cancer development. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998 ; 27 (3) : 229-42.
31. Johnston KL, Thomas EL, Bell JD, Frost GS, Robertson MD. Resistant starch improves insulin sensitivity in metabolic syndrome. *Diabet Med* 2010 ; 27 (4) : 391-7.
32. Slavin JL. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. *J Am Coll Nutr* 2000 ; 19 (3 Suppl) : 300S-307S.
33. Kim K, Tsao R, Yang R, Cui SW. Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chemistry* 2006 ; 95 (3) : 466-73.
34. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, *et al.* Effects of vitamin d and calcium on proliferation and differentiation in normal colon mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 (11) : 2933-41.
35. Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001 ; 952 : 73-87.
36. Llor X, Jacoby RF, Teng BB, *et al.* K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res* 1991 ; 51 (16) : 4305-9.
37. McCarty MF. Parathyroid hormone may be a cancer promoter – an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses* 2000 ; 54 (3) : 475-82.
38. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Nail Cancer Inst* 1984 ; 72 (6) : 1323-5.

39. Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000 ; 19 (2 Suppl) : 119S-136S.
40. Hague A, Paraskeva C. The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines. *Eur J Cancer Prev* 1995 ; 4 (5) : 359-64.
41. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr* 2003 ; 57 (1) : 1-17.
42. Touvier M, Chan DS, Lau R et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 ; 20 (5) : 1003-16.
43. Tsuda H, Kozu T, Iinuma G et al. Cancer prevention by bovine lactoferrin : from animal studies to human trial. *Biometals* 2010 ; 23 (3) : 399-409.
44. Fardet A, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Latino-Martel P. Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 ; 119 : 94-112.

Chimio-prévention des cancers colorectaux

Adrien Sportes, Robert Benamouzig

Service de Gastro-entérologie, Hôpital Avicenne, 125 Route de Stalingrad,
93000 Bobigny, Université Paris 13 La Sorbonne Paris-Cité.

La chimio-prévention du cancer consiste à utiliser des agents chimiques pour prévenir ou inhiber le développement du processus de carcinogenèse. Cette intervention peut être envisagée à tous les stades de la carcinogenèse. Parmi les très nombreux agents candidats en cours d'évaluation, nous ne traiterons que de ceux déjà bien évalués chez l'homme.

CHIMIOPRÉVENTION : CONCEPTS ET MÉTHODES

Les composés administrés au long cours doivent être efficaces tout en présentant une toxicité minimale et un coût acceptable pour pouvoir être largement utilisés. Le choix de la population cible est important. Le traitement à long terme d'une population à risque moyen expose de très nombreux individus aux éventuels effets secondaires du produit pour un bénéfice limité (faible nombre de cancers attendus) tout en entraînant un coût important. Le traitement d'une population à risque élevé est plus légitime. Le développement de ces agents repose sur des bases classiques : phase I appréciant la toxicité et la pharmacodynamie ; phase II avec études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité sur des marqueurs intermédiaires corrélés à l'apparition des tumeurs puis phase III avec des études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité réelle du produit sur l'apparition ou la récurrence des tumeurs. L'approche la plus généralement retenue consiste à évaluer l'effet de l'agent testé chez des patients présentant des adénomes coliques réséqués et à haut risque de récurrence ou chez des patients opérés d'un cancer colorectal de bon pronostic. Une fois l'efficacité d'une molécule prouvée, il reste à en apprécier l'intérêt réel. En effet, le bénéfice « vrai » doit être apprécié en fonction de l'efficacité du produit et de ses

éventuels effets secondaires mais aussi en tenant compte de l'effet protecteur lié à la nécessaire surveillance endoscopique.

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE (PAF)

Le sulindac (Arthrocline[®]) administré par voie orale à la dose de 100 à 400 mg par jour entraîne une diminution du nombre et de la taille des polypes coliques chez les patients atteints de PAF. L'effet du sulindac n'est que suspensif et après l'arrêt du traitement les polypes coliques réapparaissent en quelques mois. Toutefois, les polypes régressent à nouveau si le traitement est repris. Quelques cas de cancer du rectum ont été observés chez des patients colectomisés traités par sulindac malgré une surveillance optimale. Ces observations incitent à la prudence. Par ailleurs, le sulindac n'est pas efficace sur l'apparition des premiers polypes coliques chez les jeunes patients présentant une atteinte génotypique caractérisée avant l'apparition des premières manifestations phénotypiques [1]. L'efficacité du sulindac sur le développement des adénomes duodénaux, bien que suggérée par quelques observations, n'est pas démontrée. Le celecoxib (Celebrex[®]) administré par voie orale à la dose de 800 mg par jour entraîne une diminution du nombre et de la surface totale des polypes au niveau du duodénum ou de la muqueuse rectale résiduelle après colectomie chez l'adulte. Cet effet est aussi observé chez l'enfant à la dose de 16 mg/kg. L'utilisation d'une association de difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de la synthèse des polyamines, et de celecoxib ne semble pas plus efficace que le celecoxib seul [2]. Le rofecoxib par voie orale à la dose de 25 mg par jour entraîne une diminution du nombre de polypes au niveau du réservoir rectal restant après chirurgie chez l'adulte. Quelques cas de patients présentant une polypose atténuée, refusant la colectomie, traités par sulindac ou par coxib et régulièrement surveillés par endoscopie avec polypectomies itératives ont été rapportés. L'aspirine administrée à la dose de 600 mg par jour diminue la taille des polypes du rectum et du sigmoïde mais ne modifie pas significativement leur nombre chez des patients surveillés avant colectomie [3]. L'acide icosapentaénoïque (EPA), un acide gras polyinsaturé faisant partie de la famille des oméga 3, administré à la dose de 2 g par jour, diminue le nombre de polypes [4]. Il existe un produit disponible à la pharmacopée contenant environ 500 mg d'EPA par gélule (Omacor[®]). Un effet favorable de l'association curcumine-quercétine (480 mg et 20 mg) administrée par voie orale 3 fois par jour a été rapporté dans une courte série ouverte [5].

SYNDROME DE LYNCH

Très peu d'études interventionnelles ont été réalisées chez les patients présentant un syndrome de Lynch. Dans le travail du consortium CAPP 2, l'aspirine administrée à la dose de 600 mg par jour ne modifiait pas significativement le nombre d'adénomes et/ou de cancers après 27 mois de traitement. Une diminution significative du nombre de cas de cancer colorectal était cependant observée lorsque le suivi était poursuivi au-delà de la 4^{ème} année dans le groupe initialement traité par aspirine [6]. Un essai multicentrique anglais comparant l'effet de 3 doses d'aspirine (CAPP 3) et un essai multicentrique français évaluant 2 doses d'aspirine vs placebo (AAS-Lynch) devraient préciser l'intérêt de cette approche.

POLYPES ET CANCERS SPORADIQUES

AINS et aspirine

De nombreuses études cas-témoins ou de cohortes ont évalué le lien entre prise d'aspirine ou d'AINS et survenue d'un cancer colorectal. Ces travaux montrent que la consommation régulière d'aspirine et/ou d'AINS est associée à une diminution du risque de cancer et de polypes colorectaux de l'ordre de 30 % [7]. Cet effet est observé aussi bien pour le colon que pour le rectum, tant chez les hommes que chez les femmes, et qu'il existe ou non des antécédents familiaux. Les études de cohortes suggèrent que cet effet ne serait observé qu'au-delà d'une exposition supérieure à 10 ans. La consommation d'aspirine et/ou d'AINS même régulière et de longue durée mais interrompue depuis plus de un an ne semble pas associée à une protection. Cette observation suggère que l'effet de l'aspirine et des AINS ne serait que suspensif. Les résultats des essais prospectifs évaluant l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire sont divergents. Un premier essai contrôlé disponible évaluant l'effet de l'aspirine à la dose de 325 mg prise un jour sur deux a été mené chez 22 071 médecins américains volontaires enrôlés dans un essai de prévention des maladies cardiovasculaires. L'incidence des cancers ou des polypes colorectaux n'était pas modifiée après 5 ans de traitement. Un essai évaluant l'effet de l'aspirine à la dose de 100 mg prise un jour sur deux mené chez 38 876 femmes américaines âgées de plus de 45 ans, n'a pas mis en évidence d'effet protecteur après 10 ans. Au contraire, l'analyse groupée des données de 4 essais de prévention primaire à visée vasculaire suggère que la mortalité spécifique par cancer colorectal serait significativement diminuée y compris dès la faible dose de 75 mg par jour [8]. Les résultats concernant la prévention secondaire sont plus homogènes. L'étude APACC qui a porté sur 291 patients présentant un antécédent d'adénome recevant quotidiennement 160 ou 300 mg

d'acetylsalicylate de lysine ou du placebo pendant 4 ans a mis en évidence une protection après une année de traitement qui s'estompait cependant au moment du dernier suivi [9]. Cet effet protecteur a aussi été observé dans des populations avec antécédent personnel d'adénome dans un essai nord-américain et un essai anglais ainsi que chez des patients présentant un antécédent de cancer colorectal opéré et à faible risque de rechute. Une méta-analyse de ces 4 essais ainsi qu'une analyse critique des données disponibles menées selon la méthodologie Cochrane ont confirmé l'effet protecteur de l'aspirine à faible dose. Cependant, un essai récemment publié n'a pas mis en évidence cet effet protecteur [10]. Il reste encore à déterminer les groupes de patients susceptibles de bénéficier réellement de cette chimioprévention. Des essais cliniques prospectifs multicentriques menés chez des sujets ayant présenté des adénomes coliques sporadiques réséqués ont été menés à la fois avec le celecoxib (essai PreSAP) et le rofecoxib (essai APPROVE). Ces produits sont associés à un moindre risque de récurrence des adénomes. Les effets vasculaires délétères associés à la prise du rofecoxib au long cours ont mené à l'arrêt de la commercialisation de cette drogue, disqualifiant ainsi cette classe de produits dans cette indication [5]. L'efficacité du sulindac sur les polypes sporadiques apparaît probable mais la survenue d'accidents hémorragiques potentiellement sévères ne permet pas d'envisager de stratégies prophylactiques avec ce produit [5]. Les traitements par dérivés salicylés comme la salazopyrine ou la mesalazine sont associés à un moindre risque de cancer colique chez les patients atteints de maladie inflammatoire colique ancienne étendue mais leur effet n'a pas été évalué dans d'autres populations [5].

Calcium

Une consommation élevée de calcium et/ou de vitamine D semble associée à un moindre risque de cancer et d'adénomes. Plusieurs études portant sur le rôle protecteur éventuel de différents sels de calcium ont été réalisées ou sont en cours chez l'homme. Un effet protecteur d'une supplémentation quotidienne par 3 g de carbonate de calcium (6 comprimés de Calperos[®]) pendant 4 ans sur le risque de récurrence des adénomes est démontré (risque ajusté de 0,81 avec intervalle de confiance de 0,67 à 0,99). Une revue Cochrane récente confirme un effet protecteur de faible ampleur et l'analyse complémentaire de l'essai nord-américain suggérant une efficacité préférentielle sur la récurrence des adénomes avancés justifie une réévaluation de cette position [11]. Le caractère limité de cet effet, les résultats négatifs d'un travail européen similaire et la possible toxicité urologique voire vasculaire de ce type de supplémentation menée au long cours ne permettent pas d'envisager une supplémentation à l'échelle de la population générale. L'usage d'une supplémentation chez

les sujets à risque particulier présentant un faible apport alimentaire de calcium peut cependant être discuté [12].

Folates

Le rôle protecteur d'une alimentation riche en fruits et légumes frais est bien établi. Une alimentation riche en folates est associée à un moindre risque de cancer et d'adénomes coliques dans les études observationnelles. L'acide folique diminue le nombre de tumeurs chimio-induites chez le rat ainsi que des tumeurs de la souris Min. Chez l'homme, l'acide folique évalué dans un essai prospectif était au contraire associé à un risque accru de récurrence des adénomes coliques [13].

Vitamines

Plusieurs études concernant le rôle du β -carotène, des vitamines C et E ont été réalisées. La supplémentation par l'association de 25 mg de β -carotène, 1 g de vitamine C et 400 mg de vitamine E ; celle par l'association β -carotène 15 mg, vitamine C 150 mg, vitamine E 75 mg, selenium 100 μ g, et carbonate de calcium 1,6 g ainsi que celle par l'association α -tocopherol 50 mg et β -carotène 20 mg n'ont pas montré d'effet protecteur [5].

Difluoromethylornithine

Le DFMO est une molécule qui inhibe spécifiquement l'activité de l'ornithine decarboxylase, l'enzyme clé de la synthèse des polyamines ; celles-ci sont un des éléments essentiels de la régulation de la prolifération cellulaire. Un traitement par DFMO est associé à une moindre récurrence des adénomes coliques [5]. Ce produit n'est pas commercialisé.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

L'effet protecteur du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) sur la survenue des cancers colique et la mortalité liée à ce cancer est suggéré par différentes études cas-témoins. Des données d'études de cohortes sont aussi disponibles. Certaines de ces études, en particulier les plus récentes, tiennent compte de facteurs confondants potentiels comme l'index de masse corporelle, l'apport énergétique, la consommation d'aspirine ou l'activité physique. La majorité de ces travaux suggère une diminution du risque de cancer colorectal de 10 à 40 %. Certains de ces travaux suggèrent une augmentation de la protection avec la durée de traitement hormonal substitutif.

Acide ursodesoxycholique

La supplémentation en acide ursodesoxycholique serait associée à un taux moindre de néoplasie colique chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive ou de cholangite sclérosante traités au long cours. Cette supplémentation n'a pas d'effet protecteur sur la récurrence des adénomes sporadiques.

Metformine

Le traitement par metformine est associé à un moindre risque d'adénome et de cancer colorectal chez les patients diabétiques exposés. Un essai randomisé évaluant de faibles doses de metformine chez des patients non diabétiques suggère la possibilité d'une action chimiopréventive qui reste à démontrer.

CONCLUSION

Cette nouvelle approche représente pour les années à venir un enjeu majeur de santé publique, d'ailleurs récemment identifié comme telle par un groupe de réflexion stratégique [14]. Elle nécessite pour son développement des moyens importants. Parmi les molécules actuellement testées, l'aspirine est celle qui a été la plus étudiée et qui a donné les meilleurs résultats, sans que son usage systématique puisse encore être préconisé. Il convient, en effet, de mettre en balance les bénéfices attendus d'une telle prévention face aux risques potentiels notamment hémorragiques (FIG. 1). Une revue récente conclue cependant qu'une simple réduction de 10 % de l'incidence des cancers serait suffisante pour compenser les effets délétères attendus de l'aspirine dans la population générale [15].

Liens d'intérêt

Conseil scientifique (Medtronic), Subvention pour une étude interventionnelle de chimioprévention (Bayer).

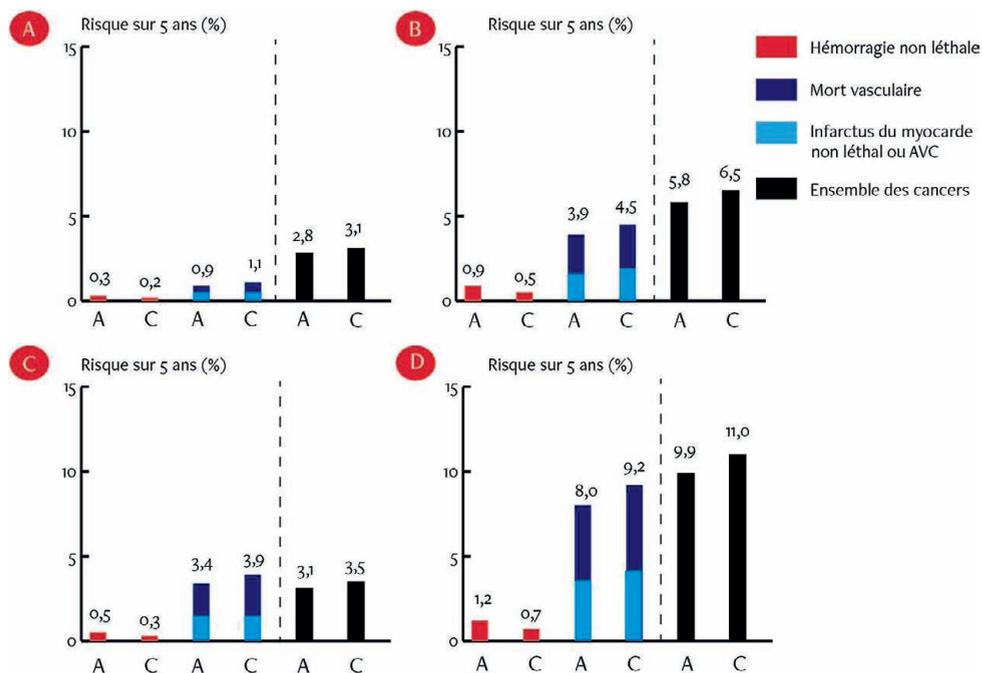


FIGURE 1. Risques à 5 ans d'accidents hémorragiques ou vasculaires chez des patients recevant une chimioprévention primaire par aspirine (A) ou un placebo (C). Estimations basées sur une hypothèse de réduction de 10 % de l'incidence des cancers par âge et par sexe.

Graphiques supérieurs : Femmes A : 50 -59 ans et B : 65-74 ans.

Graphiques inférieurs : Hommes C : 50-59 ans et D : 65-74 ans.

D'après [15].

RÉFÉRENCES

1. Lynch PM. Pharmacotherapy for inherited colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010 ; 11 : 1101-8.
2. Lynch PM, Burke CA, Phillips R, *et al.* An international randomised trial of celecoxib versus celecoxib plus difluoromethylornithine in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 2016 ; 65 : 286-95.
3. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, *et al.* A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res* 2011 ; 4 : 655-65.

4. West NJ, Clark SK, Phillips RK, *et al.* Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010 ; 59 : 918-25.
5. Half E, Arber N. Colon cancer: preventive agents and the present status of chemoprevention. *Expert Opin Pharmacother* 2009 ; 10 : 211-9.
6. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, *et al.* Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 2081-7.
7. Benamouzig R, Uzzan B. Aspirin to prevent colorectal cancer: time to act? *Lancet* 2010 ; 376 : 1713-4.
8. Cole BF, Logan RF, Benamouzig R, *et al.* Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 256-66.
9. Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, *et al.* Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial. *Gut* 2012 ; 61 : 255-61.
10. Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Raskov H. Aspirin, calcitriol, and calcium do not prevent adenoma recurrence in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 114-22.
11. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, *et al.* Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2010 ; 32 : 789-803.
12. Benamouzig R, Chaussade S. Calcium supplementation for preventing colorectal cancer: where do we stand? *Lancet* 2004 ; 364 : 1197-9.
13. Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, *et al.* Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 192-203.
14. Lawler M, Alsina D, Adams RA, *et al.* Critical research gaps and recommendations to inform research prioritisation for more effective prevention and improved outcomes in colorectal cancer. *Gut* 2018 ; 67 : 179-93.
15. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012 ; 9 : 259-67.

Looking into the crystal ball of prevention and early detection of Colorectal Cancer

Shiran Shapira^{1,2,4}, Ido Wolf^{3,4}, Nadir Arber^{1,2,4}

¹ Health Promotion Center and the

² Integrated Cancer Prevention Center, Tel Aviv Sourasky Medical Center,

³ Institute of Oncology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel-Aviv, Israel,

⁴ Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel.

Colorectal cancer (CRC) is a major health concern world-wide. CRC is unique in that it is one of the few cancers that can not only be diagnosed at an early stage, but can also be prevented by early screening. If diagnosed at an early stage, more than 90% of patients with CRC will be cured of their disease. Moreover, early screening allows the detection and removal even of pre-malignant lesions e.g. polyps. Hence, there is no doubt that at least in the near future, the use of a robust screening modality for CR neoplasia will remain absolutely indicated.

BETTER CALCULATION OF CRC RISK: THE KEY FOR PREVENTION

Personalized risk assessment may encourage patients to participate in risk reducing behaviors, including life style modification, screening programs and chemoprevention. This stratification of the population into risk categories will improve efficiency by tailoring the intensity of the preventive approaches to the predicted level of CRC risk.

Scoring systems

While guidelines recommend intensive screening of individuals carrying known deleterious mutations associated with a very high risk of CRC (e.g. FAP, Lynch syndrome), there are no consensus scoring systems allocating other individuals into

CRC risk categories. Several scores¹ aiming to predict the individual relative risk of developing CRC have been proposed, but have not been widely accepted. A thorough systematic review concluded that risk models exist that have the potential to stratify the general population into risk categories, and allow screening and preventive strategies to be targeted to those most likely to benefit from them, while leaving those at low risk of disease, unexposed to direct or indirect harms of screening programs.

An important step in the development of such scores would be the inclusion of *genetic data*. For example, by adding data regarding a single SNP in the APC gene (I1307K for Ashkenazi and E1317Q for Sephardic Jews) into one of these scores, the Driver's Score, we were able to significantly increase its sensitivity and specificity. In the near future, novel scores combining genetic and clinical data are expected to be validated and implemented for use in the general population.

Genomic stability

An increased in genetic alternations is caused by genomic instability, which is the hallmark and the driving force of cancer. Those dynamic genomic changes, single nucleotide to whole chromosome changes, have been observed in a wide range of malignant stages, from pre-neoplastic lesions to advanced cases. There are some housekeeping genes that maintain the integrity of the genome. Mutations in these genes can predispose to the development of diseases and in particular cancer.

In CRC or adenoma, there are several forms of genomic instability including chromosomal instability (CIN) (80-85% of cases), microsatellite instability (MSI) and epigenetic gene silencing. It is suggested that CIN leads to tumorigenesis through the loss or mutation of tumor suppressor genes (*APC* and *TP53*) or activation of oncogenes (*KRAS*). MSI is explained by nonfunctional alleles of MMR genes or promoter hypermethylation in MMR genes. Epigenetic silencing of genes is mostly caused by DNA methylation.

It is suggested, that with whole genome sequence, we are able to detect SNPs and mutations in genes that are the house keeping of the genome, and in that way to predict the likelihood of the individual to develop cancer in general and CRC in particular.

IMPROVING TECHNOLOGY: NOVEL ENDOSCOPES

While colonoscopy remains the mainstay of early prevention and treatment of colonic polyps and CRC, it is still limited due to various technical limitations, and its sensitivity and specificity are estimated to be ~90% and 98% respectively. An

¹ See chapter 10 for literature review.

TABLE 1: Novel Devices that can Improve Polyp Detection

- Extra Wide Angle View Endoscope (Olympus)
- Full Spectrum Endoscopy (EndoChoice)
- Third Eye Retroscope and Panoramic
- G-Eye (Pentax)
- EndoCuff (Medivator)
- EndoRings (EndoAid)
- Aer-O-scope (GI-View)
- Colonic Capsule (Medtronic)
- Prepress Colonic Capsule (Check-Cap)
- Capsule endoscopy (Medtronic, Check-cap)

important step toward better prevention of CRC is, therefore, the development of novel modes of endoscopy (Table 1). New colonoscopy technologies are being developed based on improving the field of view, and better enabling polyps' detection in blind spots in the colon, usually behind folds. This can also be achieved using mechanical means enabling flattening of colonic folds, thus allowing detection of even flat or subtle lesions behind folds.

Increasing the field of view

Extra Wide Angle View Endoscope (*Olympus*): This device has one screen and provides a 232° field of view, higher than the traditional 170°. A few randomized control studies showed its superiority over conventional colonoscopy. Polyp detection including hidden polyps was improved by 33%.

Panoramic scope (*Aventis*): This is a panoramic device that is attached to a regular scope. It consists of three cameras. The original forward camera and two additional cameras that are mounted to the lateral sides of the scope. There is not much experience with this scope, but the biggest disadvantage is that the scope is composed of two parts that interfere with its smooth operation, and the working channel can see the forward view only.

Full Spectrum Endoscopy (*FUSE, EndoChoice*): This is a conventional scope with three cameras: the regular forward camera and two additional side cameras. It provides a 330° field of view enabling the detection of hidden polyps behind folds minimizing the blind spots in the colonic surface area. The down side is that the working channel is linked to the forward camera which can make it difficult to find and resect the hidden polyps that were identified by the lateral cameras. In a big randomized controlled trial, the superiority of the device was clearly and impressively

shown > 76% over standard colonoscope. However, a follow-up multi-center study in Italy failed to show a difference in polyp detection rate between the Endochoice and conventional scope. In any event, the device was bought by Boston Scientific, and after a few months the company decided to abandon this device.

Saneso (USA): Five camera endoscope system that can provide an unprecedented 360° angle of view of the colon in one integrated image, that is easy to view and interpret. It enables viewing forward, side and to the rear from five different cameras looking in all directions and integrating all the data into one screen. There is a shadow signal of hidden polyps and integrated caliber on the screen. The endoscopist is able to choose the light spectra of his desire. The dual band imaging allows one to examine a lesion simultaneously under two different spectra. There is still not much experience with this device.

Third Eye Retroscope: This is a standard colonoscope with a forward view that also has a device that passes through the working channel. It automatically retroflexes 180°, providing forward and backward views simultaneously on a side-by-side monitor. The Third Eye is not user friendly. It takes up the working channel, and it increases procedure time, as it is sometime difficult to resect polyps that were found with the rear camera. The device is also more expensive compared to standard colonoscopies.

Mechanical Fold Flattening Approach

CAP-assisted colonoscopy- It was the first attempt to improve the field of visibility behind folds, by mechanical straightening of folds and flexures. It can also reduce cecal intubation time and rate, especially among trainees. Randomized controlled trials were mostly performed in Asia and have mixed results. A recent meta-analysis showed a borderline efficacy (RR = 1.08). A potential disadvantage is that fecal debris may accumulate in the cap, requiring removal by water irrigation and drainage through the side holes.

G-EYE Colonoscope (Pentax): This is a colonoscope with a permanently integrated, reusable balloon that is inflated by the endoscopist, using a foot pedal, through the colonoscope internally. There is no need for external mounted accessories. The cecum is reached with a deflated balloon. The balloon is inflated to engage the colon walls and scanning the mucosa is done while the scope is withdrawn.

EndoCuff (Medivator) and EndoRings (US Endoscopy): The Beauty of simplicity. A very flexible plastic device is attached to the tip of any conventional scope. It does not interfere with its' flexibility, hence the cecum can be reached as with the conventional scope. On the way back, while screening the mucosa, the rings or the

cuff can flatten the mucosa. In a few randomized control studies the rate of polyps and adenoma detection was significantly higher. There were no adverse effects. Finally, the attached device is small and inexpensive.

Self-propelling scopes

There are novel cars that can park themselves. Soon we are going to have automated self-driving cars. A self-propelled colonoscope will eventually emerge, and the first one is already here and recently received a CE mark.

Aer-O-scope (*GI-View, Israel*): The scope is introduced manually into the colon. The scope is anchored to the rectum with a rectal balloon. A low pressure is being built behind the scope, which pushes the scanner at the tip of the scope from the rectum to the cecum. The advancement of the scope is controlled by a joystick. The scanner uses the OMNI technology that enables 360° vision. Since the scanner induces low pressure on the colonic wall, it is an extremely safe system. It is disposable, single operator and is the only available FDA approved self-propelled colonoscope.

Protectiscope (Israel) and Invendoscope (Germany) were two other self-propelled scopes that had not reached the clinics.

CAPSULE ENDOSCOPY

The first colonic capsule endoscopy (Medtronics) was approved by the FDA for those that are not able to undergo routine colonoscopy, either because of intolerance to the procedure or because of uncompleted colonoscopy. The main drawback of the procedure is that capsule endoscopy demands meticulous preparation even more so than that of colonoscopy. It could certainly gain in popularity if preparation is not needed.

Check-cap capsule (Israel) might be a breakthrough that can change the natural history of CRC. “*Swallow and forget*”. It is an X-ray based imaging capsule system utilizing innovative ultra-low dose X-ray and wireless communication technologies. It is single use, there is no need to retrieve the capsule and all data is accumulated in a recorder attached on the lower back of the subject. It can “see through” bowel contents, as it passes naturally through the gastrointestinal tract. The capsule generates information on the contours of the inside of the colon. It can also track the capsule’s location, at all times, via wireless communication. Combining X-ray and location information can create a 3D map of the colon. The prepress screening and continuation of normal daily activities can overcome many hurdles of colonoscopy e.g. laxative bowel preparation, sedation, embracement from the colonoscopy and its’ invasiveness. The patient simply swallows the capsule and continues with his/her

normal daily routine during 1-3 days average. So far, tens of procedures have been completed. If sensitivity and specificity are improved. Hence, it might be the procedure of choice. This year the device received his CE mark.

LIQUID BIOPSY: CAN BLOOD TESTS DETECT CRC?

A screening tool should preferably be inexpensive, sufficiently non-invasive, and allow widespread applicability so that healthy populations would be willing to have it periodically (Table 2). The emergent novel screening tests will be the application of already existing ones. The most plausible one is obviously a blood test², as it is highly acceptable by most people. *Liquid biopsy* refers to the analysis of various tumor-related components in the blood. These can include DNA, RNA, proteins and exosomes. Currently, it is based on one or a few biomarkers, but in the near future it is going to be based on large scale chips with a large number of molecular markers (mutations) and/or proteins.

TABLE 2: Ideal CRC Screening Test

2 See chapter 11.

An example for the use of liquid biopsy for the detection of CRC is the analysis of SEPT9 gene methylation in the plasma (Epigenomics, Germany). The test was recently approved by the FDA, despite its lower sensitivity than FIT, with ~50% positive detection rate for stage I CRC and ~70%-80% in stage II and III. Should accuracy of this or similar tests be improved it may become the preferred method of screening. Another example is the CancerSEEK test. This is a new blood test that aims to identify eight common cancers (ovary, liver, esophagus, pancreas, stomach, CRC, lung, and breast cancers) by simultaneous measurement of eight circulating proteic biomarkers and genetic mutations in 16 genes. Prospective studies in large populations are still required before this test can be implemented, as a routine, in the clinic. ColonFlag (Medial, Israel) is an artificial intelligent based system that uses existing routine medical information in patients' records such as age, gender and absolute and changes in complete blood count in order to estimate the probability for CRC. In first implementation in a big data set of two Million subjects the positive predictive values are 10% for advanced adenoma and 10% for CRC, respectively.

While the currently available tests focus on the detection of cancer, more sensitive biomarkers are needed, in order to allow the detection of advanced adenomas, while ignoring non-advanced adenomas with a very low malignant potential. We envision that such tests would be performed on an annual basis.

To this end, we have shown that CD24 is an important player early in the multi-step process of CRC carcinogenesis, and can serve as a biomarker for the early detection of colorectal adenomas and CRC. Obviously, it is preferred to have a single marker for more than just one specific cancer, and CD24 might be such a biomarker as it is over expressed in many tumors.

Liquid biopsies can also be tailored to identify *high risk populations* that may benefit from chemoprevention. These may include not only Lynch syndrome patients that can and should be treated with aspirin, but also other high-risk individuals.

CAN CRC BE PREVENTED?

The role of chemoprevention

Currently there is no consensus regarding any modes for the prevention of CRC and data regarding the efficacy of various modalities is conflicting³. Therefore, CRC prevention should emphasize an individualized approach e.g. precision medicine. *Precision medicine* is an emerging approach with a vision that one day all individuals will be offered customized care, with treatments and prevention strategies that match

³ For literature review see chapter 13.

their genetic, environmental, lifestyle and personal histories. Such an individualized approach will offer *customized care* that promises to be more effective with significantly fewer side effects, than the traditional approaches, designed for the average patient.

At the dawn of the century chemoprevention emerged as a new frontier in cancer prevention. Chemoprevention involves the long term use of a variety of oral agents that can delay, prevent or even regress the transformation of adenoma to overt CRC. Many agents including folic acid, calcium, curcumin, green tea, vitamin D, estrogen, multi-vitamins, olpitraz, ursodiol and fiber have shown a great deal of promise, but a minimal to null effect in well conducted clinical trials.

NSAIDs are known to be effective but GI toxicity prevents their long term use. COX 2 inhibitors raised a lot of hopes and hypes in this field. Three international, randomized multi center studies (PreSAP, APC, Approve), spanning all over the globe, were launched in 2000. The three trials clearly demonstrated the efficacy of COX 2 inhibitors, but increased cardiovascular toxicity caused their early termination and a death kiss to chemoprevention.

We believe that in the intriguing jigsaw puzzle of CRC chemoprevention, there is a definite positive answer for the efficacy, although several aspects are still missing (proper patient selection, ultimate drug, optimal dosage, optimal duration and combination with other screening modalities).

We have shown, in preliminary studies, that based on some polymorphisms in several genes encoding for major players in the COX and LOX pathways it was possible to predict efficacy, as well as, cardiovascular and GI toxicity. This should be the logical approach. In very high-risk subjects (like FAP or HNPCC subjects) the tolerability for toxicity is higher because of the promising efficacy.

Aspirin may serve as the magic chemopreventive bullet, but only if administered every day for at least a decade, as it plays a role in the prevention of the three current major health catastrophes: IHD, cancer, and Alzheimer disease. Benefit/risk balance should take all benefits and risks into account to provide optimum guidance. A precision approach should be implemented, as aspirin is mainly effective in the prevention of right sided colonic lesions that express COX2 and possess BRAF and PIK3CA mutations. Thus, the prediction of aspirin efficacy is likely to benefit from the development of *genomic and neoplastic molecular signatures* that can predict its efficacy and toxicity.

Can antibiotic prevent CRC? The role of the microbiome

The human body harbors as many microbial cells as all of our somatic and germ cells combined. In addition, the collective genome of our microbiota encodes approximately 100-fold more genes than the human genome. Our microbiota

influences cancer susceptibility and progression. The best evidence that bacteria are not just innocent bystanders is the role of *Helicobacter pylori* and its strong link to gastric adenocarcinoma.

The relationship between the pathogenic microbes and the human host is quite complicated. Genetic heterogeneity (microbes and host), together with environmental factors, determines cancer prevalence and severity. Our bacteria influence cancer mainly through their metabolic capacity and their effects on immune cells and inflammation. Recent data indicate that specific microbiota types may be associated with predisposition to CRC and resistance to chemotherapy. Analysis of gut microbiota may therefore serve as a novel tool for CRC screening, as well as response to therapy. Furthermore, manipulation of the gut microbiota, possibly by specific types of drugs/antibiotics, may serve as a novel preventive tool.

Epigenetics

Epigenetic activities turn on certain genes and block others. The epigenome includes chemical changes to the DNA and therefore controls whether genes are “turned on” or “turned off”. When there is a change or malfunction of the epigenome, cancer can occur. Epigenetic treatment does not have to destroy cancer cells, but it can cause the cell to revert back to normal development and behave as a normal one.

Vaccination

Specific vaccines can eliminate infectious disease when administered early before the emerging of the infection. Cancer can be cured by the same manner or by administration of immunotherapy at the right time to treat pre-neoplastic or dormant tumor cells.

The field of cancer vaccines deals with biological response modifiers, biological substances that stimulate or restore the ability of our immune system to fight diseases and infections. Cancer vaccines can be classified into two groups; preventive (prophylactic) and therapeutic vaccines. To date, two cancer prevention vaccines (HPV and HBV) and one therapeutic vaccine (metastatic prostate cancer) are available. While preventive vaccines block and inhibit the ability of microbes to cause infection by arousing the production of specific antibodies, therapeutic vaccines activate cytotoxic T cells and direct them towards specific type of cancer cells or stimulate antibody production that recognize and specifically bind to cancer-associated antigens.

Vaccination is promise to be a novel and safe therapy in the prevention of advanced adenomas and treatment of early CRC.

OTHER APPROACHES

Telemedicine

Telemedicine uses telecommunications technology to provide health care services to patients who are geographically distant and separated from a physician or other health care providers. Many telemedicine applications are being developed. It provides the opportunity to provide a consultation or to perform a test (e.g. radiology, pathology) that can be evaluated and interpreted by remote experts.

Artificial intelligence

Artificial intelligence (AI) will emerge in the medical field. It is not a speculation as it is already happening. The IBM Deep Blue and the Google AlphaGo computers have shown their superiority over brilliant chess and Go players, by using totally unknown and unpredicted strategies. No doubt that artificial intelligence is going to be an important aid to the physicians while performing precision medicine. Recently it was demonstrated that colorectal adenomas can be identified during colonoscopy by a new endoscopic system powered by artificial intelligence, with an accuracy of 86%.

In summary,

A test is better than none, and the best test is the one that is done. In 2018, any screening modality is better than nothing. No one likes stool testing. Blood test is highly desired but still does not exist. Hence, colonoscopy was, is, and probably will continue to be in the near future the gold standard in the prevention of CRC. FIT will continue to have utility in areas with limited resources, despite its low sensitivity (50% for CRC and 20% for adenomas), and the high risk of false negative and positive.

Risk models integrating lifestyle, personal and family history along with genomic factors will be developed and made easily accessible to the public. These scores are going to improve adherence to prevention and screening efforts.

We envision a world where CRC is prevented or at least found at an early stage where it can be cured. Every survivor should be a healthy one.

We believe that a balanced and integrated strategy to prevention, early detection and treatment is required and feasible.

Votre solution durable

Eclairez vos perspectives

Une combinaison unique des rehaussements optique et numérique pour de meilleurs diagnostics in vivo.



Dr. A.M. Ivanis

Le nouveau OPTIVISTA de PENTAX Medical est le seul vidéo processeur qui propose à la fois un rehaussement numérique et optique pour une détection et une caractérisation améliorées des lésions. Grâce aux nouvelles technologies de PENTAX Medical, OPTIVISTA vous assiste dans vos examens quotidiens et vous accompagne dans le parcours clinique dans son ensemble.

PENTAX
MEDICAL

IVD solutions through partnership



OC Sensor Eiken

Test immunologique d'excellence
pour le dépistage organisé du cancer
colorectal



- Simple et hygiénique
- Plus sensible que le test Guaiac
- Dosage quantitatif de l'Hb humaine
- Choix du seuil de détection

Remerciements

Les coordonnateurs de ce livre adressent leurs plus vifs remerciements :

– aux auteurs des différents chapitres pour la qualité de leur travail, leur temps précieux consacré généreusement et bénévolement à la rédaction de cet ouvrage ainsi que pour la ponctualité dans la remise de leurs manuscrits ;

– au Conseil National Professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) qui a accepté de placer cet ouvrage sous son égide ;

– à la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) qui a accepté d'assurer pour une large part la distribution de la version papier lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2018 ainsi que la diffusion de la version électronique sur son site ;

– à PENTAX Médical France et à MAST Diagnostic pour leur soutien financier.

Supplément au chapitre 10
Scores de risque de cancer colorectal (Tableau 1)

TABLEAU 1. Résumé et performances des modèles de risque

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Almurshed 2009 [22]	Arabie Saoudite	CC	Q	Région, statut marital, niveau d'éducation, statut d'employé, niveau d'activité, activité physique, connaissance des régimes riches en fibres										
Bener 2010 [23]	Qatar	CCR	Q	IMC, tabagisme, antécédent familial de CCR, consommation de pâtisseries, consommation de sodas										
Betes 2003a [24]	Espagne	NCA + adénome	DM	Age, sexe, IMC	0,65		VPP : 12,0-50,0							
Betes 2003b [24]	Espagne	NCA	DM	Age, sexe, IMC	0,67		VPP : 7,3-33,3				0,65 (0,61-0,69) 0,71 (0,64-0,78)			Cai 2012 [25] Chen 2014 [28]

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Cai 2012 [25]	Chine	NCA	Q	Age, sexe, tabagisme, diabète, consommation de légumes verts, nourriture marinée, fritures, viande maigre	0,74 (0,72-0,77)		Se : 82,8 Sp : 50,8	0,74 (0,70-0,78)	H-L P = 0,77	Se : 80,3 Sp : 51,2	0,65 (0,58-0,72)		Chen 2014 [28]	
Camp 2002 [26]	USA	CC	Q	Age, IMC, apparentés au premier degré atteints de CCR, prise d'AINS au long cours, activité physique soutenue, régime occidental, prise d'acide folique, calcium, apport en lutéine, apport en graines raffinées, régime alimentaire Prudent										
Chen 2013 [27]	Chine	NCA	DM	Age, tabagisme, consommation d'alcool	0,65 (0,61-0,69)	H-L P = 0,093	Se : 65,1 Sp : 57,2 VPP : 44,4 VPN : 75,7	0,66 (0,62-0,68)						

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Chen 2014 [28]	Chine	NCA	Q	Age, sexe, antécédent de CHD, consommation d'œufs, fréquence des défécations	0,75 (0,69-0,82)	H-L P = 0,205	Se : 93,8 Sp : 47,6 VPP : 9,1 VPN : 99,3	0,75 (0,70-0,82)						
Colditz 2000 [29]	USA	CC	Q	IMC, apparentés au premier degré atteints de CCR, recherche de saignement dans les selles ou sigmoïdoscopie, aspirine, MICI, acide folique, légumes, consommation d'alcool, taille, activité physique, hormonothérapie substitutive, fruits, fibres, graisses saturées, tabagisme							Femmes : 0,67 (0,64-0,70) ; Hommes : 0,71 (0,68-0,74) 0,6			Kim 2004 [41] Schroy 2012[48]
Driver 2007a [30]	USA	CC	DM	Age, IMC, antécédent de tabagisme	0,72	H-L P = 0,43								
Driver 2007b [30]	USA	CCR	DM	Age, IMC, antécédent de tabagisme, consommation d'alcool hebdomadaire ou quotidienne	0,7	H-L P = 0,91		0,69						

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe	
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision		
Dunlop 2013 [31]	Monde	CCR	Q et TG	Age, sexe, apparentés au premier degré atteints de CCR, 10 SNP(a)				0,59			VPP : 0,71 VPN : 0,51	0,57			Dunlop 2013 [31]
Freedman 2009a [34]	USA	CC proximal (hommes)	Q	IMC, tabagisme, nombre d'apparentés au premier degré atteints de CCR, sigmoïdoscopie/coloscopie antérieure négative, antécédents de polypes, prise d'aspirine ou d'AINS, consommation de légumes											
Freedman 2009b [34]	USA	CC distal (hommes)	Q	IMC, nombre d'apparentés au premier degré atteints de CCR, sigmoïdoscopie/coloscopie antérieure négative, antécédents de polypes, prise d'aspirine ou d'AINS								0,61 (0,60-0,62)	E/O ratio 0,99 (0,96-1,04)		Park 2008 [47]

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Freedman 2009c [34]	USA	CR (hommes)	Q	Nombre d'apparentés au premier degré atteints de CCR, sigmoïdoscopie / coloscopie antérieure négative, antécédents de polypes, prise d'AINS, activité physique										
Freedman 2009d [34]	USA	CC proximal (femmes)	Q	Nombre d'apparentés au premier degré atteints de CCR, sigmoïdoscopie / coloscopie antérieure négative, antécédents de polypes, activité physique, prise d'aspirine ou d'AINS, consommation de légumes, prise d'œstrogènes durant les deux dernières années										
Freedman 2009e [34]	USA	CC distal (femmes)	Q	Age, IMC, nombre d'apparentés atteints de CCR, sigmoïdoscopie / coloscopie antérieure négative, antécédents de polypes, prise d'aspirine ou d'AINS, prise d'œstrogènes durant les deux dernières années							0,61 (0,59-0,62)	E/O ratio 1,05 (0,98-1,11)		Park 2008 [47]

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Freedman 2009f [34]	USA	CR (femmes)	Q	IMC, nombre d'apparentés au premier degré atteints de CCR, sigmoïdoscopie / coloscopie antérieure négative, antécédents de polypes, activité physique, prise d'AINS, d'oestrogènes au cours des deux dernières années										
Guesmi 2010 [35]	Tunisie	CCR	Q	Age, consommation de viande, consommation de lait										
Han 2008 [36]	Non précisé	CCR	TG	5 gènes (b)	0,88 (0,81-0,94)		Se : 94 Sp : 77 VPP : 82 VPN : 92		79 % (71,5-86,5)				Se : 88 Sp : 64 VPP : 67 VPN : 87	
Hassan 2013 [37]	Italie	NCA	DM	Age, sexe					H-L P = 0,30					
Jo 2012a [38]	Corée	CCR (femmes)	Q et TG	Age, antécédent familial de CCR, 5 SNP (g)	0,65 (0,62-0,68)				0,60 (0,56-0,64)					

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Jo 2012b [38]	Corée	CCR (hommes)	Q et TG	3 SNP (h), âge, antécédent familial de CCR	0,73 (0,68-0,77)			0,70 (0,65-0,74)						
Johnson 2013 [39]	Monde	CCR	Q	IMC, tabagisme, apparentés au premier degré atteints de CCR, activité physique, consommation d'alcool, MICI, hormonothérapie en cours ou passée, prise d'aspirine / AINS, consommation de viandes transformées / viande rouge / fruits / légumes										
Kaminski 2014 [40]	Pologne	NCA	Q	Age, sexe, IMC, tabagisme, Nombre et âge des apparentés au premier degré atteints de CCR	0,64	H-L P = 0,74a		0,62 (0,60-0,64)	E/O ratio 1 (0,95-1,06)	Se : 92,4 Sp : 13,9 VPP : 7,55 VPN : 96,0				
Lin 2006 [42]	USA	NCA	Q	Age, sexe, apparentés au premier degré atteints de CCR ou au deuxième degré atteints d'adénome							0,65 (0,61-0,70)	0,71 (0,64-0,77)		Cai 2012 [25] Chen 2014 [28]

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Lin 2013 [43]	USA	NCA	Q	Age, IMC, tabagisme, Nombre d'apparentés au premier degré atteints de CCR, antécédent de sigmoïdoscopie ou de coloscopie, antécédents de polypes dans les 10 ans, activité physique, consommation de légumes, prise d'AINS, prise d'estrogènes				Hommes : 0,61 (0,58-0,65), Femmes : 0,62 (0,58-0,66)						
Lubbe 2012 [44]	Royaume Uni	CCR	TG	14 SNP										
Ma 2010a [45]	Japon	CC	Q	Age, IMC, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique	0,71 (0,68-0,74)						0,66 (0,62-0,70)	χ^2 P = 0,20 E/O 1,19 (1,03-1,37)	Ma 2010 [45]	
Ma 2010b [45]	Japon	CR	Q	Âge, IMC, activité physique, consommation d'alcool	0,68 (0,64-0,71)						0,62 (0,57-0,66)	χ^2 P = 0,19 E/O 0,94 (0,78-1,12)	Ma 2010 [45]	

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Ma 2010c [45]	Japon	CCR	Q	Âge, IMC, tabagisme, activité physique, consommation d'alcool	0,70 (0,68-0,72)						0,64 (0,61-0,67)	$\chi^2 P = 0,08$ <i>E/O</i> 1,09 (0,98-1,23)	Ma 2010 [45]	
Marshall 2010 [46]	Canada et USA	CCR	TG	7 gènes	0,80 (0,74-0,85)		Se : 82 Sp : 64 VPP : 68 VPN : 79	0,80 (0,76-0,84)		Se : 72 Sp : 70 VPP : 70 VPN : 72	0,76 (0,70-0,82)		Se : 71,7 Sp : 71,2 Yip 2010 [61]	
Shin 2014a [49]	Corée	CC (hommes)	Q et TS	Age, IMC, antécédent familial de cancer, taille, glycémie à jeun, cholestérol total, consommation d'alcool, consommation de viande	0,77 (0,76-0,78)	$\chi^2 P = 0,22$					0,77 (0,75-0,79)	$\chi^2 2 P = 0,029$		
Shin 2014b [49]	Corée	CR (hommes)	Q et TS	Age, IMC, antécédent familial de cancer, taille, glycémie à jeun, cholestérol total, consommation d'alcool, consommation de viande	0,75 (0,74-0,76)	$\chi^2 P = 0,29$					0,78 (0,77-0,79)	$\chi^2 P = 0,0003$		

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Shin 2014c [49]	Corée	CCR (hommes)	Q et TS	Age, IMC, antécédent familial de cancer, taille, glycémie à jeun, cholestérol total, consommation d'alcool, consommation de viande	0,76 (0,76-0,77)	$\chi^2 P = 0,1035$						0,78 (0,77-0,79)	$\chi^2 P = 0,0003$	
Shin 2014d [49]	Corée	CC (femmes)	Q et TS	Age, antécédent familial de cancer, taille, glycémie à jeun, consommation de viande	0,71 (0,69-0,73)	$\chi^2 P = 0,73$						0,72 (0,70-0,74)	$\chi^2 P = 0,49$	
Shin 2014e [49]	Corée	CR (femmes)	Q et TS	Age, antécédent familial de cancer, taille, glycémie à jeun, consommation de viande	0,70 (0,68-0,71)	$\chi^2 P = 0,084$						0,72 (0,70-0,74)	$\chi^2 P = 0,198$	
Shin 2014f [49]	Corée	CCR (femmes)	Q et TS	Age, antécédent familial de cancer, taille, glycémie à jeun, consommation de viande	0,71 (0,70-0,72)	$\chi^2 P = 0,6123$						0,73 (0,71-0,74)	$\chi^2 P = 0,1569$	

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Stegeman 2013 [50]	Pays-Bas	NCA	Q	Age, sexe, IMC, apparentés au premier degré atteints de CCR, ménopause, tabagisme, sommeil, activité physique soutenue, consommation d'alcool, consommation de fibres, calcium, viande rouge, prise d'aspirine/AINS	0,76	H-L P = 0,94	Se : 40 Sp : 93							
Stegeman 2014 [51]	Pays-Bas	NCA	Q	Age, tabagisme, apparentés au premier degré atteints de CCR, test immunologique fécal, calcium										
Tao 2014a [52]	Allemagne	NCA	Q	Age, sexe, tabagisme, apparentés au premier degré atteints de CCR, consommation d'alcool, antécédent de polype, consommation de viande rouge, AINS, antécédent de coloscopie	0,67 (0,65-0,69)	H-L P = 0,21					0,66 (0,63-0,69)	H-L P = 0,65		Tao 2014 [52]

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Wells 2014a [58]	Californie et Hawaii	CCR (femmes)	Q	Age, IMC, tabagisme, apparentés au premier degré atteints de CC, race / origine ethnique, consommation d'alcool, niveau d'éducation, prise régulière d'AINS, vitamines, antécédent de diabète, prise d'œstrogènes	0,69			0,68 (0,67-0,69)						
Wells 2014b [58]	Californie et Hawaii	CCR (hommes)	Q	Age, IMC, tabagisme, apparentés au premier degré atteints de CC, race / origine ethnique, consommation d'alcool, niveau d'éducation, prise régulière d'aspirine, vitamines, viande rouge, antécédent de diabète, activité physique	0,69			0,68 (0,67-0,69)						

TABLEAU 1 (suite)

Auteur, année, référence	Pays	Objet du risque	Source	Facteurs inclus dans le score	Performance dans la population de construction			Performance dans le ré-échantillonnage bootstrap ou dans la validation croisée			Performance dans la population de validation externe			Référence externe
					Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	Discrimination AUROC (IC 95 %)	Fiabilité (calibrage)	Précision	
Yarnall 2013 [59]	Royaume Uni	CCR	Q et TG	IMC, tabagisme, consommation d'alcool, consommation de fibres, viande rouge, activité physique, 14 SNP (f)	0,63									
Yeoh 2011 [60]	Asie	NCA	Q	Age, sexe, tabagisme, apparentés au premier degré atteints de CCR	0,66 (0,62-0,70)	H-L P = 0,29					0,64 (0,60-0,68)	H-L P = 0,49		

Abréviations :
 CC : Cancer du côlon ; CCR : cancer colorectal ; CR : Cancer du rectum ; DM : Dossiers médicaux ; H-L : test de Hosmer-Lemeshow ; NCA : Néoplasie colique avancée Q : Questionnaires ; SNP : polymorphisme nucléotidique ; TG : Tests génétiques ; TS : Tests sanguins
 (a) : crs6983267, rs4779584, rs4939827, rs3802842, rs10795668, rs16892766, rs4444235, rs9929218, rs10411210, rs961253.
 (b) : dBANK1 ; BCNP1 ; CDA ; MGC20553, FERM domain containing 3 ; MS4A.
 (c) : 14 SNPs localisés dans 14 régions chromosomiques 11q41, 3q26.2, 8q23.3, 8q24.21, 10p14, 11q23.1, 12q13.13, 14q22.2, 15q13.3, 16q22.1, 18q21.1, 19q13.11, 20p12.3, 20q13.33.
 (d) : ANXA3 ; CLEC4D ; IL2RB ; LMNB1 ; PRRG4 ; TNFAIP6 ; VNN1.
 (e) : rs1983891, rs869736, rs3214050, rs10411210, rs3731055, rs231775, rs1412829, rs1572072, rs6983267, rs1799782, rs712221, rs160277, rs11721827, rs2736100, rs3135967, rs1760944.
 (f) : rs6691170, rs10936599, rs16892766, rs6983267, rs10795668, rs3802842, rs11169552, rs4444235, rs4779584, rs9929218, rs4939827, rs10411210, rs961253, rs4925386.
 (g) : rs10083736, rs16987827, rs8046516, rs9926182, rs175237.
 (h) : rs17391002, rs9549448, rs254833.

